

黄芪活性成分抗结肠癌作用机制研究进展

李付平^{1,2}, 靳子明^{1,2}, 刘成松^{1,2}, 杨锡仓^{1,2}, 张作潭^{1,2}

1. 甘肃中医药大学附属医院, 甘肃 兰州 730000

2. 杨锡仓全国名老中医药专家工作室, 甘肃 兰州 730000

摘要: 黄芪 *Astragali Radix* 是临床上常用的补气药, 具有抗炎、抗肿瘤及免疫调节等药理作用。研究表明, 黄芪活性成分对结肠癌发生、发展具有预防和显著治疗作用。黄芪活性成分能够抑制结肠癌早期炎症的发生发展, 抑制结肠癌细胞增殖、抑制侵袭及转移、诱导凋亡及增强免疫调节能力等发挥抗结肠癌的作用, 还可通过调控相关信号通路达到防治结肠癌的作用。通过对黄芪活性成分抗结肠癌的分子机制进行综述, 为促进黄芪资源的开发利用和结肠癌的新药研发提供参考。

关键词: 黄芪甲苷; 黄芪多糖; 芒柄花素; 芒柄花苷; 毛蕊异黄酮; 结肠癌; 细胞增殖; 细胞凋亡

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)10-3549-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.10.032

Research progress on mechanism of active ingredients of *Astragali Radix* against colon cancer

LI Fuping^{1,2}, JIN Ziming^{1,2}, LIU Chengsong^{1,2}, YANG Xicang^{1,2}, ZHANG Zuotan^{1,2}

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

2. Yang Xicang Famous Old Chinese Medicine Expert Studio, Lanzhou 730000, China

Abstract: Huangqi (*Astragali Radix*) is a commonly used *qi*-tonifying drug in clinical practice, which has anti-inflammatory, antitumor and immunomodulatory pharmacological effects. Studies have shown that *Astragali Radix* active ingredients have preventive and significant therapeutic effects on the occurrence and development of colon cancer. *Astragali Radix* active ingredients can inhibit the occurrence and development of early inflammation of colon cancer, inhibit the proliferation of colon cancer cells, inhibit invasion and metastasis, induce apoptosis and enhance the ability of immune regulation to play an anti-colon cancer role, and can also regulate the relevant signaling pathways to prevent and treat colon cancer. The molecular mechanism of *Astragali Radix* active ingredients against colon cancer was reviewed to provide reference for the development and utilization of *Astragali Radix* resources and the development of new drugs for colon cancer.

Key words: astragaloside; astragalus polysaccharide; formononetin; ononin; calycosin; colon cancer; cell proliferation; cell apoptosis

结肠癌是发病率和死亡率分别位列世界第3和第2的恶性肿瘤^[1-2], 临床上对结肠癌治疗主要采用放化疗和手术治疗等手段, 虽然一定程度上可以遏制恶性肿瘤的发展, 但也具有诱发多药耐药性、预后性差及易引起不良发应等缺点^[3]。因此, 针对结肠癌的新治疗方案和新药物研发显得尤为重要。中医药疗法在肿瘤治疗中积累了丰富的经验, 随着我国中医药研究的不断深入发展, 探索新的治疗药

物和治疗方案, 提高结肠癌患者的临床疗效势在必行^[4-5]。中医认为结肠癌属本虚标实之证, 虚以脾虚为主, 多兼有痰、湿、热、瘀、毒等标实情况^[6-7]。根据中医辨证论治的理论, 调整人体阴阳平衡、扶正祛邪是治疗结肠癌的中医治疗方法之一。黄芪为补气药的 대표药, 为豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 或膜荚黄芪 *A. membranaceus* (Fisch.) Bge. 的

收稿日期: 2023-12-06

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82360944); 甘肃省中药炮制技术传承基地项目 (甘卫中医函 [2022] 288 号); 甘肃省科技计划资助项目 (18JR2FA001); 兰州市城关区科技计划项目 (2021-02-09)

作者简介: 李付平, 男, 主管中药师, 从事中药制药工艺研究。E-mail: lifupingzfy@126.com

干燥根, 主要含有多糖类、皂苷类、黄酮类、生物碱类、氨基酸类、微量元素及有机酸类等成分^[8-9]。现代药理研究表明黄芪中的多糖、皂苷类及黄酮类等活性成分可以抑制结肠癌的增殖、迁移及诱导凋亡。其中黄芪多糖、黄芪甲苷及黄酮类成分因具有较强抗肿瘤活性而被国内外研究者广泛关注^[10-12]。本文通过整理国内外黄芪活性成分治疗结肠癌的研究文献, 为黄芪治疗结肠癌在临床上的应用提供实验参考。

1 抑制结肠癌早期炎症反应

结肠癌的发生与炎症密切相关, 慢性炎症反应是炎性反应性肠病中结直肠癌的关键诱发因素, 长期慢性炎症得不到有效改善, 久而久之就会形成瘤块^[13-14]。因此预防结肠炎症有利于预防结肠癌的发生。黄芪多糖能够提高溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 小鼠血清脂联素和血液血红蛋白水平, 抑制炎症反应, 减轻 UC 小鼠结肠组织受损, 也可通过调节脂联素/Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR)/核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路对 UC 小鼠发挥治疗作用^[15-16]。黄芪多糖对 UC 大鼠肠黏膜具有保护作用, 可显著降低超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶 (catalase, CAT) 及谷胱甘肽 S-转移酶 (glutathione S-transferase, GST) 的活性, 抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 及 IL-6 等炎症因子的释放。其机制可能是通过调节 TLR4/NF- κ B 信号通路, 从而减轻氧化应激和炎症反应^[17]。此外, 黄芪多糖也可改善葡聚糖硫酸钠 (dextran sodium sulfate, DSS) 诱导的大鼠结肠炎严重程度, 其机制可能是通过抑制 NF- κ B 在结肠组织中的激活而介导的, 而 NF- κ B 的激活反过来又可下调结肠组织的促炎反应^[18]。Zhong 等^[19]发现黄芪多糖可调节结肠炎小鼠结肠组织炎症因子的表达, 显著上调结肠炎小鼠调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 及其相关核转录因子叉头框蛋白 P3 (forkhead box P3, FoxP3)、细胞因子 IL-10 水平, 进而改变 T 滤泡辅助 (follicular helper T cell, Tfh)/Treg 细胞的平衡, 有效缓解结肠炎症。黄芪甲苷 IV 可降低 UC 大鼠血清 D-乳酸及二胺氧化酶水平, 提示黄芪甲苷 IV 可改善 UC 模型大鼠结肠黏膜通透性及黏膜屏障功能^[20]。姜媛等^[21]通过研究黄芪甲苷对 DSS 诱导的 UC 小鼠的保护作用, 发现其可通过降低小鼠结肠固有层中 Ly6C⁺MHC II⁺

巨噬细胞比例及炎症因子表达, 缓解 UC 的发生发展。Tian 等^[22]研究发现在 DSS 诱导的结肠炎中, 黄芪甲苷可通过调节信号传导转录激活因子 1 (signal transducer and activator of transcription 1, STAT1) 信号通路阻断巨噬细胞的 M₁ 极化, 从而降低临床疾病活性, 下调促炎因子表达, 上调抗炎因子表达, 并降低了巨噬细胞的百分比, 从而改善实验性结肠炎。Yu 等^[23]研究发现在 DSS 诱导的小鼠结肠炎中, 芒柄花苷可通过激活线粒体自噬抑制 NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎性小体减轻结肠炎症, 提示触发线粒体吞噬可能是一种潜在的治疗炎症性疾病的策略。综上, 黄芪中的活性成分黄芪多糖、黄芪甲苷及芒柄花苷可通过调控 TLR4/NF- κ B、STAT1 信号通路, 进而调控炎症因子的表达来改善炎症水平, 也可通过抗氧化应激、改变 Tfh/Treg 细胞的平衡、保护肠道黏膜屏障及免疫系统等方式, 对结肠癌早期的炎症发挥良好的治疗作用, 见图 1。

2 抗结肠癌作用机制

2.1 抑制结肠癌细胞增殖

2.1.1 阻滞结肠癌细胞周期 细胞周期可直接反映细胞增殖的过程, 结肠癌细胞经过 G₁→S→G₂→M 细胞周期后完成其增殖。因此将结肠癌细胞阻滞在细胞周期内, 可抑制结肠癌细胞增殖^[24]。宋鑫等^[25]通过检测不同浓度黄芪多糖对人结肠癌 HT-29 细胞周期的影响, 发现黄芪多糖可使 HT-29 细胞的生长停滞在 G₁ 期。李志林等^[26]经黄芪甲苷干预小鼠结肠癌 CT26 细胞后, 利用流式细胞学检测细胞周期的分布情况, 结果显示黄芪甲苷可使细胞周期停滞在 G₁ 期, 且呈时间相关性。此外, 细胞周期调控因子在细胞增殖中具有重要作用, 其异常表达可使结肠癌细胞过度分裂与增殖^[27]。Wang 等^[28]研究发现经黄芪甲苷处理人结肠癌 SW620 和 HCT116 细胞后, 细胞周期关键相关蛋白细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1) 和细胞周期蛋白依赖激酶 4 (cyclin-dependent kinase 4, CDK4) 的 mRNA 和蛋白水平显著下降, SW620 和 HCT116 细胞在 G₀/G₁ 期出现明显的细胞周期阻滞。Tin 等^[29]发现黄芪总皂苷通过阻滞细胞周期的 S 期和 G₂/M 期, 同时抑制 p21 表达和周期有关激酶活性, 进而抑制细胞增殖。

2.1.2 抑制结肠癌细胞增殖 结肠癌细胞具有无限增殖的特点, 抑制其增殖是抗结肠癌的一种重要方式。研究表明, 黄芪活性成分具有诱导结肠癌细胞

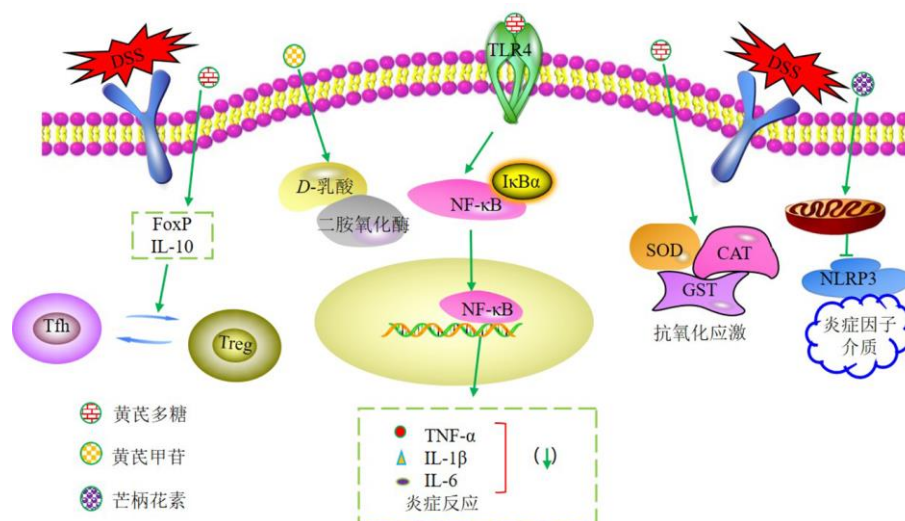


图 1 黄芪活性成分对结肠癌早期炎症调控机制

Fig. 1 Regulation mechanism of *Astragali Radix* active ingredients on early inflammation of colon cancer

凋亡的作用^[30]。黄芪甲苷干预人结肠癌 SW480 细胞后，细胞增殖标志蛋白 Ki67 和增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 的表达水平显著降低，从而起到抑制 SW480 细胞增殖的作用^[31]。为进一步增强黄芪甲苷抗结肠癌的效果，庞歆桥等^[32]利用黄芪甲苷联合西妥昔单抗对人结肠癌 RKO 细胞进行干预，结果显示黄芪甲苷与表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 单克隆抗体联用对结肠癌细胞增殖有显著的抑制作用。徐明等^[33]研究发现黄芪多糖对人结肠癌细胞有直接杀伤作用，且呈剂量-时间相关性。郑学芝等^[34]研究黄芪多糖对人结肠癌 COLO205 细胞增殖的影响，发现经黄芪多糖处理后 PCNA 表达降低，提示黄芪多糖可抑制 COLO205 细胞增殖，可能与降低 PCNA 的表达有关。

综上，黄芪多糖、黄芪甲苷通过调控细胞周期抑制结肠癌细胞增殖主要有 2 种方式：(1) 通过阻滞细胞周期于 G₁ 和 G₀/G₁ 期；(2) 通过调控细胞周期调控因子，进而阻滞细胞周期进程。其次，黄芪多糖、黄芪甲苷可通过调控多种增殖基因的表达，进而抑制结肠癌细胞增殖，发挥抗结肠癌的作用。见图 2。

2.2 诱导结肠癌细胞凋亡

细胞凋亡是由基因调控的一种自发死亡的过程，凋亡相关基因在细胞凋亡进程中具有重要作用，线粒体凋亡信号转导途径和死亡受体途径是细胞凋亡的 2 种途径，线粒体凋亡信号转导依赖于线粒体膜电位和通透性的变化，钙水平的持续升高导致细胞色素 C (cytochrome C, Cyt-C) 和 Omi 从膜内空

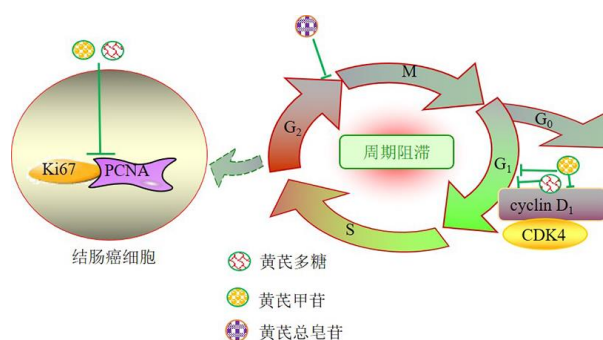


图 2 黄芪活性成分调控结肠癌细胞增殖机制

Fig. 2 *Astragali Radix* active ingredients regulate proliferation mechanism of colon cancer cells

间转位到细胞质中^[35]。Cyt-C 的释放可激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9 (cystein-aspartate protease-9, Caspase-9)，进而导致 Caspase-3 和 Caspase-7 的激活，诱导细胞凋亡^[36]。死亡受体途径是通过受体与配体的结合来激活信号转导级联反应，一旦接收到细胞外的死亡信号，Caspase-8 被激活，进而引发下游 Caspase 的活化，诱导细胞凋亡^[37]。侯本超等^[38]发现不同浓度黄芪甲苷处理 HCT116 细胞后，抑凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2 (B cell lymphoma-2, Bcl-2) 表达量降低，促凋亡 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 表达量升高。Sun 等^[39]研究发现黄芪甲苷可诱导 Caspase 依赖性凋亡，包括 Cyt-C 和 Omi 从线粒体向细胞质释放增加，Bax/Bcl-2 的值上调，多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶 (poly adenosine diphosphate-ribose polymerase, PARP) 和 Caspase 级联反应 (Caspase-3 和 Caspase-9) 激活。提示黄芪甲

昔具有促进结肠癌细胞凋亡的作用，并呈剂量相关性。阎力君等^[40]用不同浓度黄芪多糖干预 SW620 细胞，对其凋亡率进行测定，结果表明黄芪多糖给药后 Caspase-3、Caspase-9、Cyt-C 和促凋亡基因 *Bax* 表达量增加，Caspase-9 前体和抗凋亡基因 *Bcl-2* 表达降低，提示黄芪多糖具有诱导结肠癌细胞凋亡的作用，该机制可能是通过线粒体凋亡途径所实现的。李成军等^[41]从自噬作用方面探讨黄芪多糖对结肠癌干细胞凋亡的影响，发现经黄芪多糖干预后，Caspase-3、Caspase-9、死亡因子（factor associated suicide, *Fas*）、*Bax* mRNA 和蛋白的表达升高，*Bcl-2*、X 连锁凋亡抑制 mRNA 和蛋白表达降低，提示黄芪多糖可同时诱导线粒体凋亡途径和 *Fas* 死亡受体途径的活化，促进结肠癌干细胞凋亡。综上，黄芪甲苷，黄芪多糖等可通过激活线粒体途径和激活死亡受体途径来诱导结肠癌细胞凋亡。见图 3。

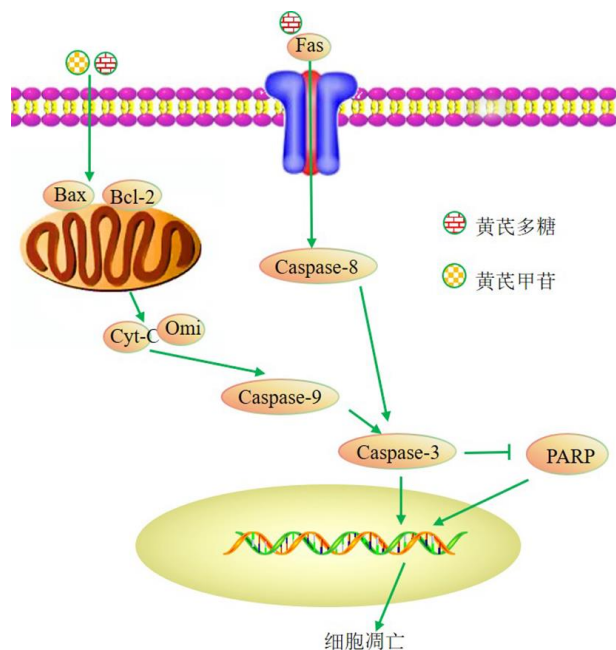


图 3 黄芪活性成分诱导结肠癌细胞凋亡机制

Fig. 3 Mechanism of apoptosis of colon cancer cells induced by active ingredients of *Astragalus Radix*

2.3 抑制结肠癌细胞侵袭及转移

结肠癌细胞侵袭与转移在结肠癌的发展过程中具有重要作用，抑制其侵袭与转移是结肠癌治疗方式之一，结肠癌细胞侵袭主要受侵袭基因的调控^[42]。李强等^[43]通过研究黄芪甲苷对结肠癌细胞的侵袭活力，结果发现黄芪甲苷处理后整合素金属蛋白酶 17、基质金属蛋白酶 11 (matrix metalloproteinase 11, MMP11)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial

growth factor, VEGF)、锌指 E 盒结合同源盒蛋白 2 的表达显著降低，蛋白酶组织抑制因子-1、E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 蛋白的表达显著增加，且呈剂量相关性，提示黄芪甲苷可通过调控侵袭基因的表达，发挥抑制结肠癌细胞侵袭的效用。王旗等^[44]研究发现经黄芪多糖处理 HCT116 细胞 24 h 后，MMP2、MMP9 的表达水平、细胞侵袭和迁移能力显著降低，提示黄芪多糖能够抑制 HCT116 细胞侵袭和迁移。此外，黄芪多糖可通过抑制 NF- κ B 的核转位，下调 N-cadherin 的表达，上调 E-cadherin 的表达，有效抑制结肠癌细胞的上皮间质转化过程，抑制结肠癌细胞的增殖和迁移^[45]。芒柄花素可下调 VEGF 和 MMP2、MMP9 蛋白等促血管生成关键因子的表达，从而抑制血管生成和结肠癌细胞侵袭^[46]。综上，黄芪甲苷、黄芪多糖、芒柄花素通过抑制侵袭及黏附相关因子的表达抑制结肠癌细胞的侵袭与转移。见图 4。

2.4 增强机体免疫功能

现代药理作用研究表明，黄芪具有良好的免疫调节作用，近年来，黄芪通过免疫调节发挥抗肿瘤的研究逐渐增多。黄芪甲苷与检查点抑制剂 aPD-1 联合具有协同抗肿瘤作用，抑制肿瘤生长，增加 T 细胞浸润。黄芪甲苷可诱导 M₂ 巨噬细胞向 M₁ 表型分化^[47]。黄芪甲苷 III 通过上调自然杀伤细胞的免疫应答，增加自然杀伤细胞激活受体、*Fas* 和 γ 干扰素的产生，发挥抗结肠癌作用^[48]。黄芪多糖可通过蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)/核糖体蛋白 S6 激酶 β 1 途径下调细胞表面程序性细胞死亡蛋白配体-1 的表达，在肿瘤的免疫治疗中发挥重要作用^[49]。王奇钰等^[50]研究表明黄芪多糖可通过参与肿瘤淋巴结的生成，抑制结肠癌淋巴转移，吡啶胺 2,3-双加氧酶 1 的高表达与免疫细胞对肿瘤抗原免疫耐受的形成、T 细胞和自然杀伤细胞功能的抑制、Treg 细胞的生成和激活等有关，黄芪多糖联合 5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-FU) 组 CD4⁺ T 淋巴细胞的浸润显著降低，CD8⁺ T 淋巴细胞的浸润显著升高^[51]。黄芪多糖联合新辅助化疗方法可有效降低结直肠癌患者血清外泌体表达水平，增强免疫功能，减轻化疗药物的毒性反应^[52]。综上，黄芪甲苷、黄芪甲苷 III、黄芪多糖及黄芪多糖联合新辅助化疗通过调控免疫细胞相关的功能，从而达到抑制结肠癌细胞生长的作用。见图 5。

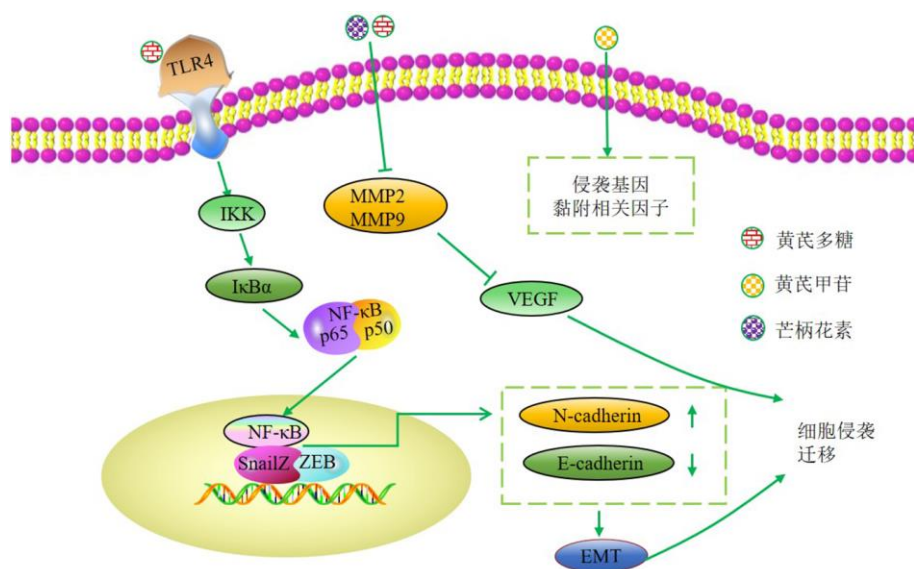


图 4 黄芪活性成分抑制结肠癌细胞侵袭及转移机制

Fig. 4 *Astragali Radix* active ingredients inhibit invasion and metastasis of colon cancer cells

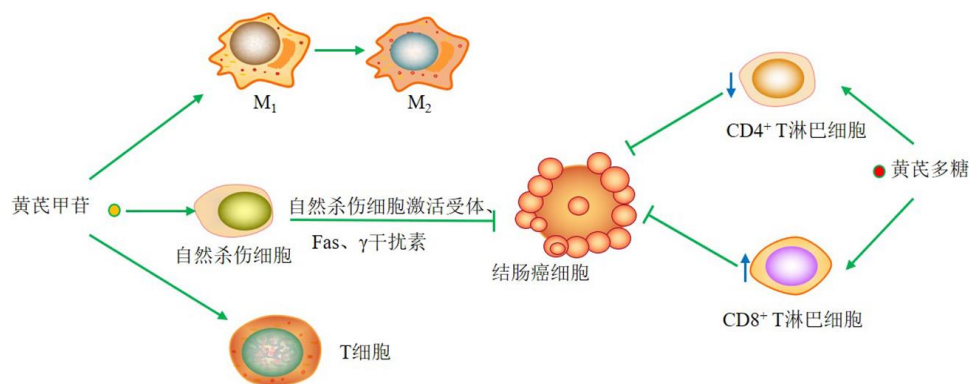


图 5 黄芪活性成分对免疫调节的作用机制

Fig. 5 Mechanism of active ingredients of *Astragali Radix* on immune regulation

2.5 其他作用

黄芪活性成分也可通过防治内质网应激性肠细胞损伤、调控耐药细胞对化疗药物的敏感性等发挥抗结肠癌作用。黄芪多糖可呈剂量相关性减少葡萄糖调节蛋白 78 和 C/EBP 环磷酸腺苷反应元件结合转录因子同源蛋白表达,提示黄芪多糖可防治内质网应激性肠细胞损伤^[53]。化疗耐药是结肠癌治疗的一个难点,而黄芪多糖、黄芪甲苷可以逆转化疗药物的耐药性,黄芪多糖可通过下调 miR-20a 并上调转化生长因子 B 受体 2 的表达,提高人结肠癌顺铂耐药株对顺铂的敏感性,从而抑制细胞增殖和侵袭,促进细胞凋亡,提示黄芪多糖可调控耐药细胞对化疗药物的敏感性^[54]。黄芪甲苷则通过抑制神经源性基因座 notch 同源蛋白 3 (neurogenic locus notch homolog protein 3, NOTCH3) 的表达使

结肠癌细胞对顺铂敏感,提示黄芪甲苷联合 NOTCH3 可能是治疗结直肠癌的新途径^[55]。平娟等^[56]通过研究黄芪多糖提高 SW480 细胞对 5-FU 的敏感性,发现黄芪多糖对 5-FU 抗结肠癌细胞的作用具有协同和增强作用,提示黄芪多糖可为结肠癌化疗提供辅助治疗。

3 调控相关信号通路抗结肠癌作用机制

3.1 调控磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) /Akt

PI3K/Akt 信号通路目前被认为是一条存在于细胞中的关键信号传导路径,参与调节细胞的多种生物学效应,其在肿瘤的发生发展中发挥着关键调控作用,黄芪活性成分可通过调控 PI3K/Akt 信号通路起到抗肿瘤的作用^[57]。邓强等^[58]通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路探讨黄芪多糖对结直肠癌自噬的影

响, 结果发现黄芪多糖可上调自噬相关蛋白微管相关蛋白 1 轻链 3BII/I, 下调 p62 蛋白的表达, 同时下调 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt 及 p-mTOR/mTOR11 的表达, 从而诱导结直肠癌肿瘤和细胞自噬。毛蕊异黄酮可呈剂量相关性抑制 HCT116 和 HT29 细胞的增殖并诱导其凋亡, 其机制可能是通过雌激素受体 β 介导的 EGFR-PI3K-Akt/EGFR-丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 细胞凋亡途径抑制增殖并诱导其凋亡, 且进一步发现毛蕊异黄酮以剂量相关方式抑制 EGFR-PI3K-Akt/EGFR-MAPKs 信号通路中 EGFR、Bcl-2、p-Akt 表达, 促进 Bax、Caspase-3、cleaved-Caspase-3 等凋亡相关蛋白表达^[59]。芒柄花素可能通过 miR-149 诱导星形胶质细胞 EphB3 下调, 抑制 PI3K/Akt 和 STAT3 信号通路, 进而抑制结肠癌细胞增殖和侵袭^[60]。综上, 黄芪多糖、毛蕊异黄酮、芒柄花素均可通过 PI3K/Akt 信号通路对结肠癌的发生发展起抑制作用。见图 6。

3.2 调控 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 是存在于细胞中重要的诱导性转录因子, 在结肠癌的发生发展中具有重要作用。Yang 等^[61]

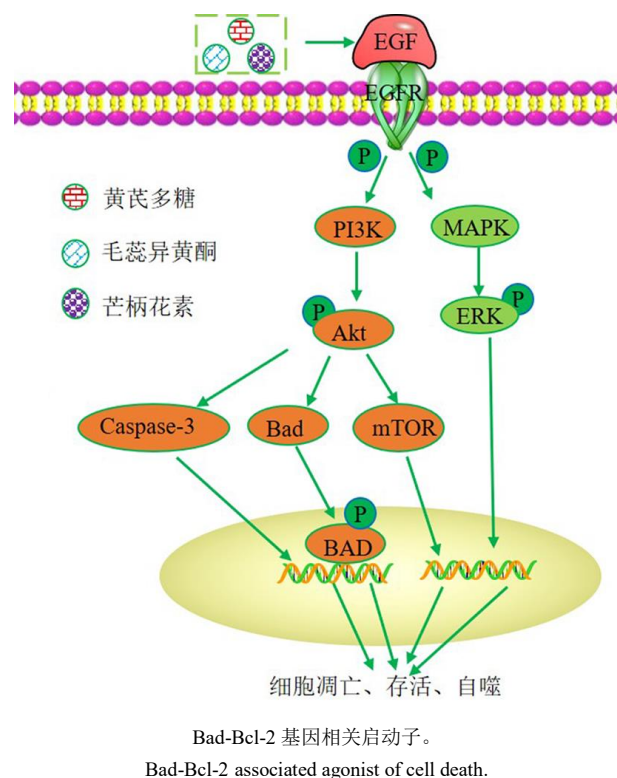


图 6 黄芪活性成分调控 PI3K/Akt 信号通路的机制
Fig. 6 Mechanism of *Astragali Radix* active components regulating PI3K/Akt signaling pathway

研究发现黄芪甲苷通过显著下调 NF- κ B 信号通路关键蛋白的表达, 抑制炎症因子 TNF- α 刺激的 NF- κ B p65 的转录活性, 从而抑制结肠癌细胞的体外生长。黄芪甲苷通过调控 Bax、Bcl-2、p53、Caspase-3、-6~-9 蛋白表达诱导 HCT116 细胞凋亡, 通过调控 cyclin D1、cyclin E、p21、p27、CDK2、CDK4 蛋白表达诱导细胞周期阻滞, 显著抑制 HCT116 细胞增殖和扩散, 并通过 NF- κ B 通路在体内外抑制结肠癌细胞的增殖和生长。Dong 等^[62]发现在脂多糖诱导的猪肠上皮 IPEC-J2 细胞中, 黄芪多糖可通过抑制 MAPK 和 NF- κ B 通路, 从而抑制炎症因子和趋化因子的产生, 显著减少坏死性细胞凋亡, 具有免疫调节功能。综上, 黄芪甲苷及黄芪多糖可通过调控 NF- κ B 信号通路达到防治结肠癌的作用。

3.3 调控其他信号通路

信号通路在癌症的发生发展中具有至关重要的作用^[63], 研究发现, 黄芪活性成分可通过调控相关信号通路, 从而调控结肠癌细胞的各种生命活动^[64]。付远虹等^[65]通过 Western blotting 检测经黄芪多糖处理后, total-PARP、cleaved-PARP、cleaved-Caspase-3、膜联蛋白 A3 (annexinA3, ANXA3) 表达及 p38 和 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 磷酸化表达水平, 结果发现黄芪多糖通过降低 ANXA3/p38 和 JNK 信号通路从而抑制人结肠癌细胞增殖。Liang 等^[66]通过研究黄芪甲苷对氧化偶氮甲烷/DSS 诱导的结肠炎相关肿瘤的作用, 发现黄芪甲苷通过配体结合的方式激活肠上皮细胞过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 信号通路, 减轻肠道炎症引起的 DNA 损伤, 从而抑制结肠肿瘤的发生。Auyeung 等^[67]研究发现黄芪总皂苷通过激活外部凋亡级联及促进相位特异性细胞周期阻滞诱导 HT-29 细胞的生长抑制, 同时受到 mTOR 信号通路和细胞外信号调节蛋白激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 信号通路的调控。综上, 黄芪多糖、黄芪甲苷及黄芪总皂苷可通过调控 ANXA3/p38、JNK、mTOR 和 ERK 等信号通路进而调控结肠癌细胞增殖、凋亡等生物学过程。

4 结语与展望

中医学中强调“正气”在积聚发病过程中的作用, 正气的盛衰往往对癌症的发展和预后起着关键作用, 故“补气健脾”法可以贯穿肿瘤治疗过程的始终。刘嘉湘教授认为益气健脾可以培补中焦, 使气血生化有源, 从而使机体“正气存内、邪不可干”,

达到扶正治癌的效果^[68]。黄芪作为临床上常用的补气药的代表,其活性成分在结肠癌的研究方面表现出确切的疗效和潜在的应用前景。通过总结大量研究文献发现,黄芪作为补中益气的常用药材,其活性成分多糖类、皂苷类、黄酮类化合物可以有效抑制结肠癌的发展发生,主要通过抑制结肠癌早期炎症反应,抑制结肠癌细胞增殖、诱导结肠癌细胞凋亡、抑制结肠癌细胞的侵袭与迁移、增强机体免疫功能及调节相关的信号通路来实现抗结肠癌作用,此外,还能通过防治内质网应激性肠细胞损伤和逆转结肠癌细胞耐药性等发挥作用。通过总结文献发现,黄芪活性成分对细胞增殖与凋亡的影响并非单一的,通常在影响细胞增殖的同时,还会抑制侵袭与转移及促进细胞凋亡。因此大多数体外细胞实验都是通过验证多种机制来证明抗结肠癌的效果。在调节信号通路发挥抗结肠癌作用时,并非仅仅通过一条信号通路起抑制结肠癌作用,有时通过调控众多信号通路起到治疗作用。

黄芪抗结肠癌主要活性成分为多糖、皂苷和黄酮类等物质,然黄芪组成成分复杂,尚有未被发现的成分,且多糖类、皂苷类和黄酮类等亦包含多种成分,分离纯化较为复杂,还需要进一步的分离纯化研究及抗结肠癌活性研究。随着黄芪抗结肠癌的分子机制不断被揭示,中药的多靶点、多环节和多层次的起效机制特点也逐渐显现。但是在黄芪活性成分抗结肠癌研究中,除了分子机制研究外,针对其基因标志物的相关研究仍然需要深入开展,这对疗效及靶向制剂的研发工作具有重要的意义。目前,黄芪活性成分治疗结肠癌的研究仅限于体外细胞实验及体内动物实验,体内外结合实验及临床相关研究较少。后续研究中可进一步通过体内外结合实验及临床试验研究为黄芪治疗结肠癌提供证据支撑,相信对黄芪活性成分作用机制及新靶点的深入研究,将为黄芪在结肠癌治疗领域的研究带来新的突破,结肠癌患者将会获得更大的生存受益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Li N, Lu B, Luo C Y, *et al.* Incidence, mortality, survival, risk factor and screening of colorectal cancer: A comparison among China, Europe, and northern America [J]. *Cancer Lett*, 2021, 522: 255-268.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [3] 张转红, 刘婷, 高飞云, 等. 中药抑制结肠癌血管生成的作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(3): 948-955.
- [4] 郝晶, 朱伟, 董涵之. 健脾和胃行气法治疗结肠癌术后辅助化疗引起的相关性不良反应的临床观察 [J]. *实用癌症杂志*, 2019, 34(9): 1526-1528.
- [5] Fabregas J C, Ramnaraigh B, George T J. Clinical updates for colon cancer care in 2022 [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2022, 21(3): 198-203.
- [6] 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.
- [7] 何文婷, 张彤, 杨宇飞, 等. 中医药治疗结直肠癌临床疗效 Meta 分析及证型分析 [J]. *中医杂志*, 2018, 59(22): 1929-1936.
- [8] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 302.
- [9] 邵长鑫, 林欢欢, 靳晓杰, 等. 黄芪的炮制历史沿革及现代研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(15): 5057-5074.
- [10] 王祯, 张俊令, 焦宏基, 等. 黄芪有效成分的药理作用与质量控制研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2023, 46(4): 917-924.
- [11] Min L, Wang H Q, Qi H. Astragaloside IV inhibits the progression of liver cancer by modulating macrophage polarization through the TLR4/NF- κ B/STAT3 signaling pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(3): 1551-1566.
- [12] 杨乾方, 王帆, 叶婷, 等. 黄芪多糖提取工艺、化学结构及药理作用的研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(12): 4069-4081.
- [13] Den Low E N, Mokhtar N M, Wong Z, *et al.* Colonic mucosal transcriptomic changes in patients with long-duration ulcerative colitis revealed colitis-associated cancer pathways [J]. *J Crohns Colitis*, 2019, 13(6): 755-763.
- [14] Muthusami S, Ramachandran I K, Babu K N, *et al.* Role of inflammation in the development of colorectal cancer [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2021, 21(1): 77-90.
- [15] 宋艳, 何永恒, 杨芳, 等. 黄芪多糖通过激活脂联素信号通路减轻小鼠溃疡性结肠炎 [J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(2): 315-321.
- [16] 宋艳, 何永恒, 杨芳, 等. 黄芪多糖调节脂联素/TLR/NF- κ B 信号通路对溃疡性结肠炎小鼠的治疗作用 [J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(11): 1319-1324.
- [17] 何佳, 邵继华, 王林园, 等. 黄芪多糖对溃疡性结肠炎大鼠的研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(14): 1678-1682.
- [18] Lv J, Zhang Y H, Tian Z Q, *et al.* Astragalus

- polysaccharides protect against dextran sulfate sodium-induced colitis by inhibiting NF- κ B activation [J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 98: 723-729.
- [19] Zhong Y B, Xiao Q P, Kang Z P, *et al.* Astragalus polysaccharide alleviates ulcerative colitis by regulating the balance of Tfh/Treg cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 111: 109108.
- [20] 臧凯宏, 吴建军, 段海婧, 等. 黄芪甲苷 IV 对溃疡性结肠炎大鼠的作用及其机制研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(1): 48-51.
- [21] 姜媛, 李娟, 但文利, 等. 黄芪甲苷降低结肠巨噬细胞比例减缓溃疡性结肠炎发生发展 [J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(4): 759-764.
- [22] Tian L L, Zhao J L, Kang J Q, *et al.* Astragaloside IV alleviates the experimental DSS-induced colitis by remodeling macrophage polarization through STAT signaling [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 740565.
- [23] Yu T, Lu X J, Liang Y, *et al.* Ononin alleviates DSS-induced colitis through inhibiting NLRP3 inflammasome via triggering mitophagy [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2023, 11(2): e776.
- [24] 张剑, 吴敏, 张自森, 等. 结肠癌 HCT-116 细胞增殖及细胞周期的影响 [J]. 重庆医学, 2014, 43(28): 3700-3703.
- [25] 宋鑫, 张俊, 魏立强, 等. 黄芪多糖抑制结肠癌 HT-29 细胞生长作用研究 [J]. 重庆医学, 2019, 48(17): 2899-2902.
- [26] 李志林, 杜位良. 黄芪甲苷对结直肠癌 CT26 细胞的抗癌作用初探 [J]. 中国临床研究, 2019, 32(10): 1342-1345.
- [27] Leal-Esteban L C, Fajas L. Cell cycle regulators in cancer cell metabolism [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(5): 165715.
- [28] Wang S X, Mou J G, Cui L S, *et al.* Astragaloside IV inhibits cell proliferation of colorectal cancer cell lines through down-regulation of B7-H3 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 102: 1037-1044.
- [29] Tin M M Y, Cho C H, Chan K, *et al.* Astragalus saponins induce growth inhibition and apoptosis in human colon cancer cells and tumor xenograft [J]. *Carcinogenesis*, 2007, 28(6): 1347-1355.
- [30] 段林杉. 黄芪甲苷诱导人结肠癌细胞凋亡的作用机制探究 [D]. 厦门: 厦门大学, 2021.
- [31] 陈攀丽, 唐建荣, 张逸强. 黄芪甲苷对人结肠癌 SW480 细胞系增殖和凋亡的影响 [J]. 肿瘤防治研究, 2019, 46(8): 702-706.
- [32] 庞歆桥, 赵鹏飞, 杨凡, 等. 黄芪甲苷联合西妥昔单抗对人结肠癌细胞系 RKO 自噬调节与增殖的抑制作用 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32(18): 2992-2995.
- [33] 徐明, 铁宝霞, 孙晓月, 等. 不同浓度黄芪多糖对人结肠癌细胞活力的影响 [J]. 西北国防医学杂志, 2021, 42(6): 472-476.
- [34] 郑学芝, 李佳, 王志刚, 等. 黄芪多糖对 COLO205 人结肠癌细胞株抑制作用研究 [J]. 中国食物与营养, 2012, 18(8): 68-70.
- [35] Suzuki Y, Takahashi-Niki K, Akagi T, *et al.* Mitochondrial protease Omi/HtrA2 enhances caspase activation through multiple pathways [J]. *Cell Death Differ*, 2004, 11(2): 208-216.
- [36] Lu X L, Zeng J, Chen Y L, *et al.* Sinomenine hydrochloride inhibits human hepatocellular carcinoma cell growth *in vitro* and *in vivo*: Involvement of cell cycle arrest and apoptosis induction [J]. *Int J Oncol*, 2013, 42(1): 229-238.
- [37] Li H J, Fan J J, Zhao Y F, *et al.* Calcium alleviates fluoride-induced kidney damage via Fas/FasL, TNFR/TNF, DR5/TRAIL pathways in rats [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 226: 112851.
- [38] 侯本超, 何志坚, 刘海云, 等. 黄芪甲苷对结直肠癌 HCT116 细胞增殖、迁移及侵袭的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(5): 144-149.
- [39] Sun P, Liu Y, Wang Q, *et al.* Astragaloside IV inhibits human colorectal cancer cell growth [J]. *Front Biosci*, 2019, 24(3): 597-606.
- [40] 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.
- [41] 李成军, 沈光辉. 黄芪多糖通过诱导自噬作用促进结肠癌干细胞凋亡的机制 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(4): 2274-2279.
- [42] 张凡勇, 方亮, 张娜. 结肠癌组织中转录因子 Runx2 表达量的变化及其与癌细胞生长和迁移的相关性 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(22): 3051-3053.
- [43] 李强, 毛池容, 黄辉. 黄芪甲苷调节结肠癌细胞离体生长及侵袭的实验研究 [J]. 海南医学院学报, 2018, 24(19): 1703-1706.
- [44] 王旗, 吴成声, 李辉, 等. 黄芪多糖对 HCT116 细胞侵袭和迁移能力的影响 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2018, 53(6): 820-824.
- [45] 刘雷蕾, 马淑然. 基于肠道菌群介导的炎症反应研究黄芪多糖对结肠炎相关癌症的作用 [J]. 世界中医药, 2021, 16(2): 226-237.
- [46] Auyeung K K W, Law P C, Ko J K S. Novel anti-angiogenic effects of formononetin in human colon cancer cells and tumor xenograft [J]. *Oncol Rep*, 2012, 28(6): 2188-2194.
- [47] Liu F, Ran F, He H Q, *et al.* Astragaloside IV exerts anti-

- tumor effect on murine colorectal cancer by re-educating tumor-associated macrophage [J]. *Arch Immunol Ther Exp*, 2020, 68(6): 33.
- [48] Chen X M, Chen X, Gao J X, *et al.* Astragaloside III enhances anti-tumor response of NK cells by elevating NKG2D and IFN- γ [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 898.
- [49] Chang H L, Kuo Y H, Wu L H, *et al.* The extracts of *Astragalus membranaceus* overcome tumor immune tolerance by inhibition of tumor programmed cell death protein ligand-1 expression [J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17(7): 939-945.
- [50] 王奇钰, 吴晗, 唐立垚, 等. 黄芪多糖对 VEGF-C 表达的抑制与结直肠癌细胞内淋巴管生成的相关性研究 [J]. 西部中医药, 2023, 36(3): 47-51.
- [51] 王雅楠. 黄芪多糖对结肠癌肿瘤微环境 T 细胞免疫途径的调节机制研究 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2023.
- [52] 赵媛媛, 张楠, 孙维义, 等. 黄芪多糖联合新辅助化疗与新辅助化疗对结直肠癌患者血清外泌体表达水平影响的对比研究 [J]. 河南外科学杂志, 2021, 27(4): 15-18.
- [53] 郑烈, 张亚利, 戴彦成. 黄芪多糖对毒胡萝卜素诱导人结肠癌 HT29 细胞内质网应激的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(2): 122-125.
- [54] 招志辉, 丘振文, 招远明. 黄芪多糖通过调控 miR-20a/TGFBR2 分子轴降低结直肠癌 HT-29/DDP 细胞的顺铂耐药性 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(4): 417-425.
- [55] Xie T, Li Y, Li S L, *et al.* Astragaloside IV enhances cisplatin chemosensitivity in human colorectal cancer via regulating NOTCH3 [J]. *Oncol Res*, 2016, 24(6): 447-453.
- [56] 平娟, 周莉莉, 李东换, 等. 黄芪多糖 (APS) 与 5-FU 联合对结肠癌细胞 SW480 凋亡诱导及分子机制研究 [J]. 今日药学, 2023, 33(9): 652-656.
- [57] 杨倩宇, 闫梓乔, 李潇, 等. 黄芪总皂苷与莪术醇抑制肿瘤血管生成及其对 EGFR/PI3K/Akt 和 HIF-1 α /VEGF 信号通路的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(6): 1115-1120.
- [58] 鄧强, 张楠, 冯光玲, 等. 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路探讨黄芪多糖对结直肠癌自噬的影响 [J]. 天津医药, 2023, 51(3): 240-245.
- [59] 李通. 毛蕊异黄酮对结直肠癌细胞株 HCT116 增殖凋亡的影响及机制的研究 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2016.
- [60] Wang A L, Li Y, Zhao Q, *et al.* Formononetin inhibits colon carcinoma cell growth and invasion by microRNA-149-mediated EphB3 downregulation and inhibition of PI3K/Akt and STAT3 signaling pathways [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(6): 7721-7729.
- [61] Yang M, Li W Y, Xie J, *et al.* Astragalin inhibits the proliferation and migration of human colon cancer HCT116 cells by regulating the NF- κ B signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 639256.
- [62] Dong N, Li X R, Xue C Y, *et al.* Astragalus polysaccharides alleviates LPS-induced inflammation via the NF- κ B/MAPK signaling pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(7/8): 5525-5540.
- [63] Song L, Li Z Y, Liu W P, *et al.* Crosstalk between Wnt/ β -catenin and Hedgehog/Gli signaling pathways in colon cancer and implications for therapy [J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(1): 1-7.
- [64] Hu Y, Zhai W J, Tan D L, *et al.* Uncovering the effects and molecular mechanism of *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge and its bioactive ingredients formononetin and calycosin against colon cancer: An integrated approach based on network pharmacology analysis coupled with experimental validation and molecular docking [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1111912.
- [65] 付远虹, 吴敏. 黄芪多糖通过 ANXA3 诱导人结肠癌 HT-29 细胞凋亡 [J]. 遵义医科大学学报, 2020, 43(2): 202-207.
- [66] Liang J J, Yang C Y, Li P C, *et al.* Astragaloside IV inhibits AOM/DSS-induced colitis-associated tumorigenesis via activation of PPAR γ signaling in mice [J]. *Phytomedicine*, 2023, 121: 155116.
- [67] Auyeung K K, Mok N L, Wong C M, *et al.* Astragalus saponins modulate mTOR and ERK signaling to promote apoptosis through the extrinsic pathway in HT-29 colon cancer cells [J]. *Int J Mol Med*, 2010, 26(3):341-349.
- [68] 吴继. 刘嘉湘扶正法治恶性肿瘤经验 [J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(6): 992-993.

[责任编辑 赵慧亮]