

## 黄芩汤及其活性成分干预结直肠癌的作用机制研究进展

李真<sup>1</sup>, 邓俊宏<sup>1</sup>, 石小雨<sup>1</sup>, 储全根<sup>1,2</sup>, 刘锋<sup>1\*</sup>

1. 安徽中医药大学中医学院, 安徽 合肥 230012

2. 新安医学与中医药现代化研究所新安医学教育部重点实验室, 安徽 合肥 230012

**摘要:** 黄芩汤, 为中医临床常用的经典名方之一, 由黄芩、芍药、甘草和大枣配伍而成。此方具有清热燥湿、解毒化瘀等功效, 主治湿热痢疾, 现代临床广泛应用于治疗消化系统疾病。中医药治疗恶性肿瘤的独特优势在于其整体调节特性, 能够多途径、多机制、多靶点发挥作用。通过检索近年文献, 对该复方的化学物质基础、多靶点作用机制进行系统梳理并综述。现代研究表明黄芩汤中含有黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、甘草酸、甘草苷、芍药苷、芍药内酯苷等 14 种化学成分, 其发挥治疗结直肠癌的作用机制复杂。进一步探讨黄芩汤治疗结直肠癌的药效物质基础与作用机制, 旨在为未来结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 新型高效治疗机制的研究、临床应用及新药开发提供理论依据和参考。

**关键词:** 黄芩汤; 结直肠癌; 黄芩苷; 汉黄芩苷; 黄芩素; 汉黄芩素; 甘草酸; 甘草苷; 芍药苷; 芍药内酯苷; 肿瘤微环境; m6A 甲基化

中图分类号: R28; R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)16-6058-15

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.16.033

## Research progress on mechanisms of Huangqin Decoction and its active components in intervention of colorectal cancer

LI Zhen<sup>1</sup>, DENG Junhong<sup>1</sup>, SHI Xiaoyu<sup>1</sup>, CHU Quangen<sup>1,2</sup>, LIU Feng<sup>1,2</sup>

1. School of Traditional Chinese Medicine, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China;

2. Key Laboratory of Xin'an Medicine, Ministry of Education, Institute of Xin'an Medicine and Modernization of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230012, China

**Abstract:** Huangqin Decoction is one of the classic prescriptions commonly used in Chinese medicine, consisting of *Scutellariae Radix*, *Paeoniae Radix Rubra*, *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* and *Jujubae Fructus*. This formula has the effects of clearing heat and drying dampness, removing toxins and removing blood stasis, etc. It is mainly used for treating damp-heat dysentery, and is widely used in the treatment of digestive diseases in modern clinics. The unique advantage of Chinese medicine in the treatment of malignant tumors lies in its overall regulatory properties, which can play a role in multiple pathways, mechanisms and targets. This article systematically comprehends and reviews the chemical substance basis and multi-target mechanism of action of this formula by searching the literature in recent years. The results of modern research indicate that Huangqin Decoction contains 14 chemical components, including baicalin, wogonoside, baicalin, wogonin, glycyrrhizic acid, liquiritin, paeoniflorin, albiflorin, etc., and it exerts a complex mechanism of action in the treatment of colorectal cancer. This article contributes to the in-depth understanding of the pharmacodynamic material basis and mechanism of action of Huangqin Decoction for the treatment of colorectal cancer, aiming to provide theoretical basis and reference for the future research, clinical application, and development of new drugs for the novel and efficient therapeutic mechanism of colorectal cancer (CRC).

**Keywords:** Huangqin Decoction; colorectal cancer; baicalin; wogonoside; baicalin; wogonin; glycyrrhizic acid; liquiritin; paeoniflorin; albiflorin; tumor microenvironment; N<sup>6</sup>-methyladenosine (m<sup>6</sup>A) methylation

收稿日期: 2025-05-25

基金项目: 安徽省高等学校科学研究项目 (自然科学类) 重点项目 (2022AH050492); 国家自然科学基金项目 (81774189); 安徽中医药大学 2022 年高层次人才引进科研项目 (2022rcyb012); 新安医学与中医药现代化研究所“揭榜挂帅”项目 (院字[2023]5 号, 2023CXMMTCM001); 全国第七批老中医药专家学术经验继承工作指导老师项目 (国中医药人教函[2022]76 号)

作者简介: 李真, 女, (1999—), 硕士研究生, 研究方向为《伤寒论》与新安医学研究。E-mail: 19356558597@163.com

\*通信作者: 刘锋, 男, (1991—), 讲师, 博士学位, 研究方向为经方防治疑难杂症机制研究。E-mail: liufeng@ahtcm.edu.cn

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是全球发病率排名第3的癌症, 同时也是癌症相关死亡的第2大原因<sup>[1-2]</sup>。在中国癌症发病率中结直肠癌位居第3, 死亡率排名第5, 且发病率有升高的趋势<sup>[3-5]</sup>。长期以来, 手术、放、化疗一直是治疗结直肠癌的主要手段, 三者联合应用构成结直肠癌的基础治疗框架, 但术后复发转移、不良反应多及易耐药性等问题突出, 导致整体治疗效果不尽人意。因此临床治疗亟需探索更高效、安全的治疗方案。中医认为, 结直肠癌属于“肠覃”“脏毒”“积聚”等范畴, 其核心病机大体总结为湿热痰凝、气滞毒瘀、正气内虚等, 治法包括清热燥湿、涤痰祛瘀等, 历代医家的案例中不乏使用中医药治疗结直肠癌的理论与经验, 中医药不良反应较少, 可与化疗药物联合应用, 且同时具有扶正祛邪和抗肿瘤的效果, 能够有效减轻化疗带来的不良反应, 因而更易被体质虚弱的晚期癌症患者接受<sup>[6-7]</sup>。由此可见, 中医药安全性高, 不良反应少, 在体质较弱、对化疗耐受性差的癌症患者中尤为适用, 适用范围较广, 可兼容多种抗癌疗法进行综合治疗<sup>[8]</sup>。

黄芩汤出自张仲景的《伤寒论》太阳病篇第172条, 包括黄芩3两、芍药2两、甘草2两和大枣12枚。虽药味精简, 却效专力宏。黄芩汤证核心病机为太阳少阳合病, 邪热内迫肠道, 以致下利; 治法为清热燥湿, 解毒化痰。可见, 黄芩汤主治病机及其治法, 尤其适用于病机为湿热内蕴的结直肠癌患者, 亦可根据此病机与治法, 将黄芩汤扩展用于治疗胃癌、肠癌、肝癌等多种癌症<sup>[9-11]</sup>。大量临床研究证实黄芩汤广泛应用于CRC的全程治疗, 近年来的研究表明, 黄芩汤及其有效成分, 如黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、甘草酸、芍药苷和白桦酸等, 具有多种药理作用<sup>[12-13]</sup>, 包括治疗肠炎、痢疾、抑制肿瘤生长、解热镇痛和抑菌等, 可直接作用于CRC细胞系, 抑制其生长、侵袭与迁移, 诱导细胞凋亡并逆转耐药现象<sup>[14-15]</sup>, 以及通过调节相关细胞, 抑制肿瘤血管的生成和转移<sup>[16]</sup>。本研究主要基于现代药理学与分子机制研究, 重点汇总黄芩汤及其主要活性成分在结直肠癌治疗中的作用机制, 深入并详细地探讨其抗肿瘤效应及分子机制, 为黄芩汤及其有效成分的进一步研究和临床转化提供科学依据和参考。

## 1 黄芩汤与CRC

黄芩汤出自仲景《伤寒论·卷三》, 黄芩为君药,

清热燥湿, 解少阳之热, 芍药为臣药, 养血柔肝, 缓急止痛, 甘草为佐药, 补脾益气, 大枣为佐使药, 顾护肠胃之气。成无己在《注解伤寒论》中解释其方义: “虚而不实者, 苦以坚之, 酸以收之, 黄芩、芍药苦酸之味, 以坚饮肠胃之气; 弱而不足者, 甘以补之, 甘草、大枣味甘, 以补固肠胃之弱”。现代医学运用该方治疗溃疡性结肠炎、湿热痢疾、腹泻、等胃肠疾病, 此为清热解毒之良方<sup>[12-13]</sup>。

“结直肠癌”属于现代医学名词, 在中医学中并无此病名, 根据其临床症状表现推测, CRC可归类为“积聚”“肠覃”“脏毒”“下痢”等范畴。中医认为CRC的基本病机是湿热瘀毒蕴结, 肠道传导失司, 主要临床表现为里急后重, 腹痛, 肛门灼痛, 泄泻等, 多位医家强调湿热是病机的中心环节。《景岳全书》有云: “赤痢乃自小肠来, 白痢乃自大肠来, 皆湿热为本。”中医上癌毒病机理论认为<sup>[17]</sup>“湿热瘀毒”与“脾气亏虚”是CRC发生2大病机。人体在肠腑功能失常、气血郁滞的基础上, 湿邪侵袭和正气亏虚等体内外因素的共同作用下, 诱生癌毒。癌毒与肠腑中湿浊、瘀血相搏, 最终导致恶性病变, 形成CRC。通过文献研究亦是发现湿热为结直肠癌发病的关键病机, 卢文杰等<sup>[18]</sup>通过针对430例CRC患者的中医证型进行统计分析, 结果表明其中湿热证型占比为60.93%, 占主要部分。在其他相关研究结果中提示, 早期结直肠癌患者中湿热体质类型占主要地位, 而湿热证患者发生癌变的几率明显大于其它证型患者<sup>[19-20]</sup>。《素问病机气宜保命集》中记载“黄芩汤治泄痢腹痛, 或后重身热, 久而不愈, 脉洪疾者, 及下痢脓血稠粘”, 《素问》有云正气不足为疾病发生的内在因素, 邪不可干为发病的重要条件<sup>[21]</sup>。故湿热体质者或因外感湿热邪气, 或平素嗜食肥甘厚味, 致使湿热内蕴, 脾胃郁积, 亦或因长期湿邪侵袭, 使脾胃湿热瘀滞, 湿热互结, 最终引发肠瘤。而黄芩汤的清热利湿、化痰解毒之效则正对其病机。

现代药理研究表明, 黄芩汤具有抗炎、抗肿瘤、抑菌、抗氧化以及神经保护等多种生物活性<sup>[22]</sup>, 现已广泛用于治疗结直肠癌、胃癌等消化系统的恶性肿瘤。郑永齐教授团队将黄芩汤提炼并研发出抗肿瘤新药YIV96, 增强了伊立替康 (camptothecin-11, CPT11) 的抗肿瘤活性, 并使用YIV96治疗结直肠癌、肝癌、胰腺癌等消化道肿瘤的多项临床试验研究, 结果表明其具有良好的安全性和耐受性, 又能

够降低化疗不良反应的发生率以及化疗过程中的腹泻症状<sup>[23-24]</sup>。黄芩汤作为经典的消化道疾病治疗方剂，对胃肠道具有显著的保护作用和调节功能<sup>[25]</sup>。目前黄芩汤已经广泛用于结直肠癌的临床治疗中。

## 2 黄芩汤有效成分

### 2.1 复方活性成分

与单味药材相比，中药复方在煎煮过程中其化学成分可能发生理化转化，因此黄芩汤的药效物质基础应以“汤剂整体”分析为核心，在课题组的后续研究中，基于超高效液相-高分辨质谱(HPLC-Q-Orbitrap HRMS)技术对黄芩汤煎剂及其含药血清进行了系统性定性分析，共鉴定出147种化学成分，其中含药血清中检测到100种成分，包括32个入血原型成分和68个代谢产物。这些成分具有良好的口服吸收性和血浆暴露度，被认为是黄芩汤发挥抗CRC作用的重要物质基础。进一步通过查阅医学文献数据库(PubMed)、中国知网(CNKI)等数据库的相关文献，发现黄芩汤中活性成分的研究主要集中在黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、甘草酸、甘草苷、芍药苷、芍药内酯苷、白桦酸、白桦脂酸、23-羟基白桦酸、 $\beta$ -谷甾醇、小檗碱、枣树皂苷14种成分<sup>[26-34]</sup>。值得注意的是，这些被文献广泛报道的成分与本课题组检测到的入血原型成分高度一致，进一步验证了黄芩汤煎剂在体内能够释放并吸收具有明确药理活性的成分，为深入阐明其抗CRC机制提供了有力支撑。

### 2.2 单味药活性成分

**2.2.1 黄芩** 黄芩的主要成分包括黄酮类、挥发油、多糖及铁、铜、锌、锰等微量元素<sup>[35]</sup>。在黄酮类化合物中，黄芩苷、黄芩素、汉黄芩苷和汉黄芩素是其代表性成分。不同的炮制方法的黄芩功效也不相同，生黄芩功善清利湿热，炒后泻火安胎效更专，酒制升提，善于上焦肺热及四肢肌表之湿热，黄芩汤中取清热燥湿之力，故生用黄芩。黄芩苷、黄芩素、汉黄芩苷、汉黄芩素均为黄芩的代表有效成分<sup>[36]</sup>，具有消炎、抗肿瘤、抗血栓形成等药理作用，已有研究表明黄芩苷通过调控肿瘤细胞干性和分化、增殖、凋亡、侵袭迁移等方面从而抑制结直肠癌的发展<sup>[37-39]</sup>。汉黄芩素在治疗炎症和胃肠系统疾病方面有着长期的应用历史，在现代药理研究中，其已被证实具有在体内外CRC模型中具有诱导细胞凋亡的作用<sup>[16,40-41]</sup>。

**2.2.2 芍药** 《伤寒论》中并未区分赤、白二芍药，自东汉末年始将赤芍、白芍明确区分不同的植物来源，但均为芍药科。通过查阅相关文献发现<sup>[42]</sup>，历史所指此“芍药”大抵为“野生赤芍”，然而因现代地理环境的变化，野生赤芍的产量越来越少，故今用白芍代替入药。从黄芩汤的组方思路与功效出发，方中芍药宜采用毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall.的干燥根。白芍含有多种化学成分，主要包括单萜苷、三萜和黄酮等，其中单萜苷类化合物主要为芍药苷和芍药内酯苷等。芍药苷已被证实具有良好的抗肿瘤药理作用，司晓丽等<sup>[43]</sup>研究发现，芍药苷能够通过抑制B细胞淋巴瘤-2蛋白(B-cell lymphoma 2, Bcl-2)的表达，上调重组人自噬效应蛋白(Beclin1)的表达，从而抑制结肠癌细胞SW480细胞的增殖、侵袭和迁移。

**2.2.3 甘草** 甘草中主要含有黄酮类、三萜皂苷类、香豆素类、有机酸等有效成分，现代药理研究表明其具有抗肿瘤、抗病毒、抗炎、抗氧化等生物活性作用<sup>[44]</sup>。Zhang等<sup>[45]</sup>发现甘草黄酮能够显著降低促炎因子的表达，包括肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )，说明甘草黄酮通过抑制炎症来控制溃疡性结肠炎的发展。王坤等<sup>[46]</sup>发现甘草查耳酮具备显著的抗肿瘤作用，甘草查耳酮A通过抑制Janus激酶2/信号转导与转录激活子3((Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3, JAK2/STAT3)信号通路，既能抑制CRC细胞的增殖与迁移，又能促进细胞凋亡，这表明甘草查耳酮A具有作为CRC治疗潜力药物的前景。徐上云<sup>[47]</sup>研究发现，甘草酸能够抑制Lovo细胞的增殖和迁移，其作用机制与抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的活性相关。甘草中双烯基黄酮类化合物可通过促进自噬作用导致SW480结直肠癌细胞凋亡<sup>[48]</sup>。

**2.2.4 大枣** 大枣，其含有丰富的三萜类、皂苷、生物碱、黄酮等活性成分。三萜类化合物具有抗炎、抗病毒等生物活性<sup>[49-50]</sup>，主要有白桦脂酸、白桦脂桐酸、齐墩果酸、熊果酸等。其中白桦脂酸在体外能通过磷酸肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/丝氨酸/苏氨酸激酶(protein kinase B, Akt)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路抑制癌细胞增殖，促进细胞凋亡的作用<sup>[51]</sup>，Ruan等<sup>[52]</sup>研究发现，大枣中

的三萜类化合物通过作用于 PI3K/Akt/核因子- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B) 信号通路, 对 CRC 细胞株产生细胞毒性作用。同时, 狗头枣多糖通过增强巨噬细胞分泌的 TNF- $\alpha$ , 诱导细胞凋亡, 并提升细胞内 ROS 水平, 从而抑制 Lovo 细胞的增殖<sup>[53]</sup>。

### 3 黄芩汤及其活性成分作用机制

#### 3.1 抑制肿瘤细胞生长

结直肠癌细胞的恶性增殖是其治疗难度加大的主要原因之一。癌细胞在增生过程中可形成不同大小的肿块, 这些肿块通常占据并压迫正常的组织器官, 进而对其功能造成损害<sup>[54]</sup>。近年来, 研究人员从黄芩汤中提取出 PHY906, 证实其具有显著的抗肿瘤、抗炎作用, 并能有效减轻化疗所引起的不良反应<sup>[55]</sup>。此外, 动物实验结果表明, PHY906 能够促进结直肠正常干细胞的增殖, 同时抑制结直肠癌肿瘤细胞的增殖, 并促进肠黏膜的修复。这表明, 黄芩汤在结直肠癌的治疗中具有积极的作用<sup>[56]</sup>。迟宏罡等<sup>[57]</sup>研究表明, 黄芩汤能够促进结直肠癌细胞的凋亡, 其机制可能与增强胱天蛋白酶活性、抑制 *Bcl-2* 基因表达密切相关, 从而实现其抗肿瘤效果。

黄芩茎叶总黄酮是从黄芩茎叶中提取的主要活性成分, 以黄酮类化合物为核心。研究表明, 其具有广泛的药理作用, 包括抗炎、抗癌、抗菌、抗氧化及抗病毒等, 同时对中枢神经系统有一定的保护作用。此外, 黄芩总黄酮还能够提升免疫细胞的活性, 增强其吞噬和杀伤癌细胞的能力, 从而有效抑制癌细胞的增殖<sup>[58]</sup>。

黄芩苷作为黄芩中的主要活性成分, 已被研究证实可通过多种机制抑制结直肠癌细胞的增殖。细胞干性再转移、耐药性和肿瘤细胞复发是许多恶性肿瘤的病因<sup>[59]</sup>。黄芩苷以剂量相关性的方式抑制了 CRC 干细胞球的形成, 并检测到分化簇 44 (cluster of differentiation 44, CD44)、分化簇 2 (cluster of differentiation 2, CD2)、SRY 盒转录因子 4 (SRY-box transcription factor 4, SOX4)、八聚体结合转录因子 4 (octamer-binding transcription factor 4, OCT4) 和 Nanog 同源盒基因 (Nanog homeobox, Nanog) 等干细胞标志蛋白水平的降低, 表明黄芩苷可能抑制干细胞发育, 从而抑制 CRC 细胞增殖<sup>[60]</sup>。Wnt 信号通路与许多恶性肿瘤的发生发展都相关, 特别是与结直肠癌的发生发展密切相关<sup>[61-62]</sup>。黄芩苷通过上调 Wnt 信号通路的关键拮抗剂 DKK1 (Dickkopf)

的表达, 进而抑制其下游蛋白  $\beta$ -catenin 和 c-Myc 的表达, 阻止结直肠癌的进展。

汉黄芩素是一种黄酮类化合物, 研究表明<sup>[63]</sup>其具有广谱抗肿瘤活性, 能够通过多种机制发挥作用, 包括诱导细胞周期阻滞、促进细胞凋亡、抑制肿瘤新生血管生成, 并增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。此外, 汉黄芩素对结肠癌细胞 HT-29 和 SW620 的增殖具有显著的抑制作用, 其抑制效果呈现出剂量和时间依赖性。这些研究结果<sup>[64]</sup>进一步证明了汉黄芩素在抗结肠癌治疗中的潜在应用价值。在 Wang 等的研究中<sup>[65]</sup>, 发现芍药苷能够通过抑制 Wnt 信号通路的激活, 恢复 IL-10<sup>-/-</sup> 结肠炎小鼠结肠上皮细胞的异常增殖和分化。

细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinase, CDK) 是调控细胞增殖的关键分子, 目前研究发现<sup>[66]</sup>, 在肿瘤中与增殖密切相关的主要是 CDK2 和 CDK4。CDK4 通过调控 G<sub>1</sub> 期向 S 期的过渡, 并通过下游信号通路促进 CDK2 的活化。而 CDK2 则在 DNA 复制阶段及 G<sub>1</sub>/S 期转换过程中发挥了抑制增殖的作用。朱琳等<sup>[67]</sup>的研究表明, 黄芩汤能够调节 CyclinD1、CDK2 和 CDK4 的表达水平, 促进癌细胞的分化与凋亡, 同时抑制其异常增殖, 从而延缓或阻止结肠肿瘤的发生与发展。

黄芩汤及其活性成分通过抑制肿瘤生长发挥抗 CRC 的作用机制见图 1。以上研究表明, 黄芩汤及其活性成分在抑制结直肠癌及其他恶性肿瘤细胞增殖方面表现出显著的药理作用。黄芩汤通过调节 Cyclin D1、CDK2 和 CDK4 的表达, 诱导癌细胞凋亡与分化, 从而抑制异常增殖并延缓肿瘤发展。此外, 黄芩苷通过上调 DKK1 抑制 Wnt 信号通路, 降低干细胞标志蛋白的表达, 抑制结肠癌干细胞的增殖和分化; 汉黄芩素则通过诱导细胞周期阻滞、抑制新生血管生成及增强化疗药物敏感性, 对多种癌细胞增殖具有剂量和时间依赖性的抑制效果。总体而言, 黄芩汤及其活性成分通过多靶点、多通路机制, 展现出抑制肿瘤细胞增殖的广谱潜力, 为抗肿瘤治疗提供了新的研究方向和理论依据。

#### 3.2 抑制 CRC 的侵袭转移

肿瘤细胞的聚和迁移在肿瘤转移的过程中也起着重要的作用<sup>[68-69]</sup>。进一步研究发现<sup>[70]</sup>, 经黄芩苷和黄芩素处理后, CRC 细胞形成的集落数量和大小明显减少。除此之外, 迁移能力也随之降低, 黄芩苷对迁移能力的抑制作用不如黄芩素明显, 而这种差异可

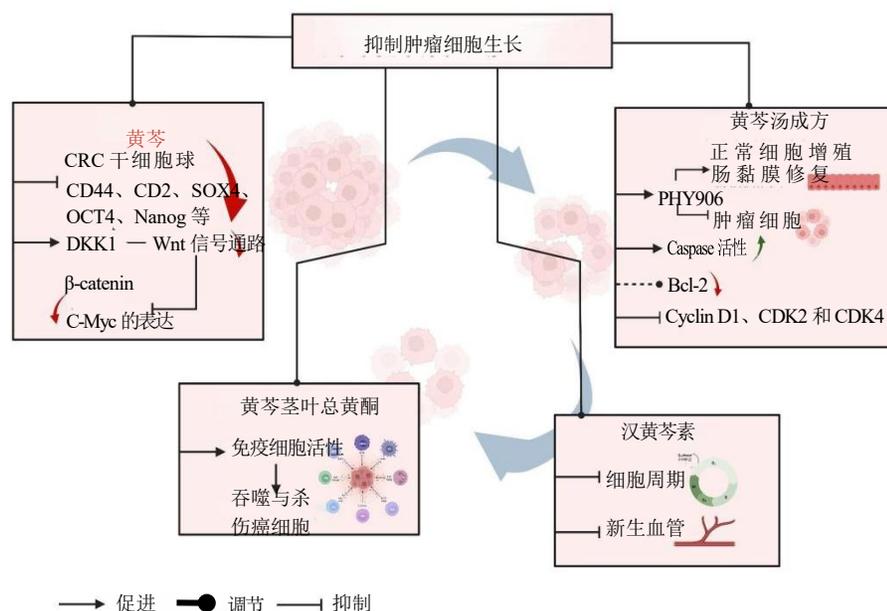


图 1 黄芩汤活性成分通过抑制肿瘤细胞生长及相关信号通路发挥抗 CRC 作用

Fig. 1 Active components of Huangqin Decoction exert anti-CRC effects by inhibiting tumor cell growth and related signaling pathways

能是由于 2 种的化合物的分子结构不相同造成的。

汉黄芩素可调控上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 的进程。EMT 在肿瘤复发和转移过程中起着重要作用,不同的 EMT 亚型均具有促进肿瘤细胞增殖的相似能力。在 EMT 过程中,上皮型钙黏蛋白(epithelial cadherin, E-cadherin)作为细胞间黏附的核心分子,其表达水平的降低是推动细胞迁移和 EMT 进展的重要因素<sup>[71]</sup>。波形蛋白(Vimentin)被视为间质转化的典型标志,Snail 是诱导 EMT 过程的关键因子,二者在肿瘤细胞侵袭和转移中具有重要作用。毛海燕等<sup>[64]</sup>研究发现,汉黄芩素具有调控 EMT 相关标志物表达的作用,其能够显著上调 E-cadherin 的表达,同时抑制 Vimentin 和 Snail 的表达水平,且这种效应随着剂量的增加而增强。这一结果表明,汉黄芩素可通过抑制结肠癌细胞的 EMT 进程,从而有效阻止结肠癌的进一步发展。

Zhang 等<sup>[72]</sup>发现芍药苷通过抑制组蛋白去乙酰化酶的表达,在细胞水平上调控 E-钙黏蛋白和波形蛋白的表达,阻断上皮-间质转化的过程,从而有效抑制结直肠癌细胞的迁移和侵袭能力。此外,芍药苷对多种癌细胞的侵袭和迁移也表现出抑制作用,显示出其作为潜在抗癌药物的开发价值。

黄芩汤及其活性成分通过抑制肿瘤侵袭转移、诱

导细胞凋亡发挥抗 CRC 的作用机制见图 2。以上研究表明,黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、芍药苷主要通过抑制肿瘤细胞的聚集和迁移,调控 EMT 相关标志物的表达,抑制上皮-间质转化过程从而降低肿瘤细胞的侵袭与迁移能力。

### 3.3 诱导肿瘤细胞的凋亡

Yes 关联蛋白 (Yes-Associated Protein, YAP) 和含 PDZ 结合域的转录共激活因子(Transcriptional Co-activator with PDZ-binding motif, TAZ) 是高度相关的转录因子,通常在多种人类恶性肿瘤中被激活。最新研究表明,YAP/TAZ 在多数实体肿瘤的癌变与生长过程中发挥重要作用,其激活可促进癌症干细胞特性、细胞增殖、化疗耐药性和转移能力<sup>[73]</sup>。Niu 等<sup>[74]</sup>经过研究发现芍药苷抑制了胃癌细胞中 TAZ 的表达。TAZ 的过表达削弱了芍药苷对胃癌细胞的抗肿瘤活性。相反,TAZ 的下调促进了芍药苷治疗的抑瘤作用。S 期激酶相关蛋白 2 (S-phase kinase-associated protein 2, Skp2) 是一种具有致癌特性的蛋白,降低其表达被视为癌症治疗的有效策略。研究表明,芍药苷通过抑制肝癌细胞中 Skp2 的表达,能够降低细胞活力,促进凋亡,并减少其迁移和侵袭能力<sup>[74]</sup>。NF-κB 是一种调节因子,在细胞存活中起着关键作用。综上,芍药苷可能通过调控 NF-κB 信号通路,同时增强 Caspase-3 的活性,进

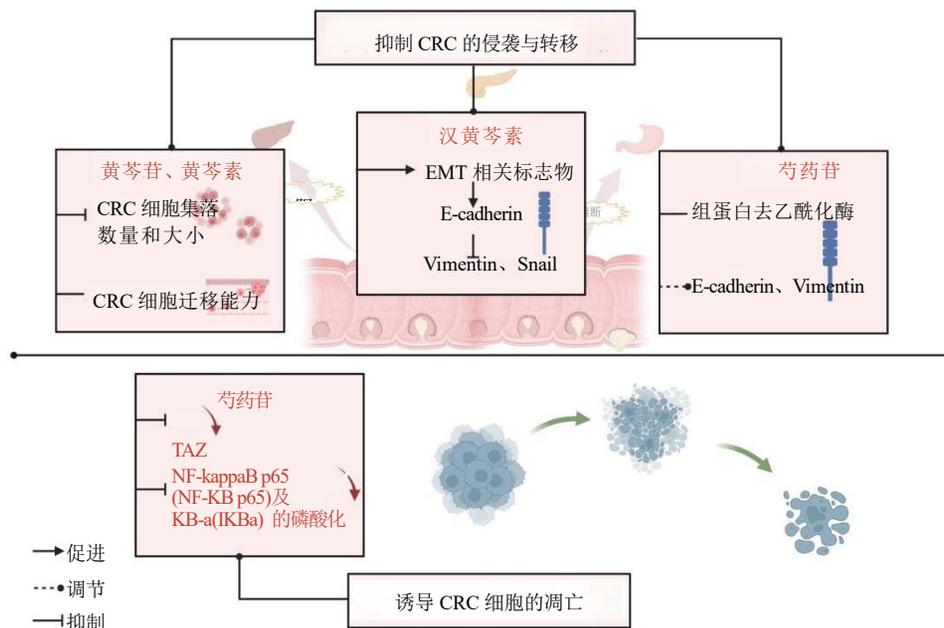


图 2 黄芩汤活性成分通过抑制 CRC 的侵袭与转移、诱导细胞凋亡发挥抗 CRC 作用

Fig. 2 Active components of Huangqin Decoction exert anti-CRC effects by inhibiting CRC invasion and metastasis and inducing apoptosis of cells

而诱导癌细胞凋亡<sup>[75]</sup>。

### 3.4 预防炎症转化

肿瘤与炎症密切相关，众多研究表明，炎症性肠病是结直肠癌的重要诱因之一<sup>[76]</sup>。结肠炎相关性结肠癌的发病过程中呈现“炎症-不典型增生-癌变”的发展规律，正是经典的“炎-癌转化”过程。而黄芩汤及其有效成分在预防 UC 炎症转化有独特的优势。

研究表明<sup>[77]</sup>黄芩汤能够有效改善结直肠氧化应激水平、炎症水平进而保护肠粘膜免受炎症损伤。Huang 等<sup>[78]</sup>的研究发现，黄芩汤能有效降低 AOM/DSS 模型小鼠的氧化应激反应，减少结肠细胞损伤，缓解结肠炎症，并延缓炎症向癌变的转化过程。有研究表明<sup>[79]</sup>黄芩汤加藤梨根能够有效抑制 AOM/DSS 模型小鼠的结直肠肿瘤生成，通过抑制中性粒细胞外陷阱（neutrophil extracellular traps, NETs）的形成，减少中性粒细胞在结肠中的浸润，下调 PAD4 的表达有助于减轻由 NETs 引起的慢性炎症反应，从而抑制癌变的发生。

加味黄芩汤能够改善结肠黏膜组织水肿，缓解结肠细胞损伤，降低 MPO 和 TNF- $\alpha$  的表达水平抑制细胞凋亡。通过调节 IL-6/STAT3 通路，下调 STAT3 和 IL-6 mRNA 的表达水平，抑制炎症反应。说明加味黄芩汤通过抑制细胞凋亡和炎症反应从而抑制结肠炎相关癌变。通过进一步实验验证，加味黄芩

汤通过促进 T 淋巴细胞的增殖，增强机体细胞免疫功能，通过这种免疫调节作用有效抑制了结肠癌细胞的增殖<sup>[80]</sup>。跨膜受体 Notch 和 Wnt 蛋白家族信号通路和结肠癌的发生和进展密切相关。迟宏罡等<sup>[81]</sup>研究表明黄芩汤能通过 Notch 和 Wnt 信号通路维持肠道内稳态，避免肠道上皮细胞恶性增殖，具有预防炎症性肠病向结肠癌转变。

溃疡性结肠炎的发生和发展与氧化应激密切相关<sup>[82]</sup>，符合“炎症-不典型增生-癌变”的发展规律，为了探明黄芩汤通过调节氧化应激改善 UC 的机制，科研工作者针进行了一定的研究，根据现有研究表明，黄芩汤能够显著缓解 UC 大鼠的病情，其作用机制可能通过激活核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2）通路，促进血红素氧化酶-1（heme oxygenase-1, HO-1）和醌氧化还原酶-1 [NAD(P)H:quinone oxidoreductase-1, NQO-1] 的表达，从而减少血清中 PO 和 MPO 的水平，并增强过氧化氢酶（catalase, CAT）、超氧化物歧化酶（superoxide dismutase, SOD）和谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase, GSH-Px）的活性<sup>[83]</sup>。吴娜等<sup>[84]</sup>研究发现，黄芩汤干预溃疡性结肠炎小鼠后，小鼠血清中 MPO mRNA 表达显著下降，同时 CAT、SOD 和 GSH 水平明显上升。这些结果提示，黄芩汤在治疗溃疡

性结肠炎中的作用机制可能与抑制氧化应激相关。刘宇婧等<sup>[85]</sup>通过 *APC<sup>min+</sup>* 基因缺陷鼠模型和 AOM/DSS 炎症-癌变小鼠模型,证实了脱氧胆醇能够促进 CRC 的发生,而汉黄芩素则通过调节肠道菌群,降低肠道组织中 M2 型巨噬细胞的表达,从而抑制 CRC 的发生。肠道菌群的 Alpha 多样性分析表明,CRC 的发生会导致肠道菌群的丰富度和多样性降低,而汉黄芩素的干预能够逆转这一变化,增强肠道菌群的多样性和丰富度。

黄芩汤及其活性成分预防“炎癌转化”的作用机制见图3。上述研究表明,黄芩汤及其活性成分,可以通过抑制氧化应激反应、减轻肠道组织的水肿和炎症反应、降低髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、TNF- $\alpha$  等炎症因子的表达、抑制细胞凋亡、调节肠道免疫功能,促进 T 淋巴细胞增殖,增强机体的细胞免疫,进而抑制肿瘤的生长,最终达到预防 UC 癌变转化的目的,同时揭示了中医药“湿热内蕴”治则治疗 CRC 的作用机制。

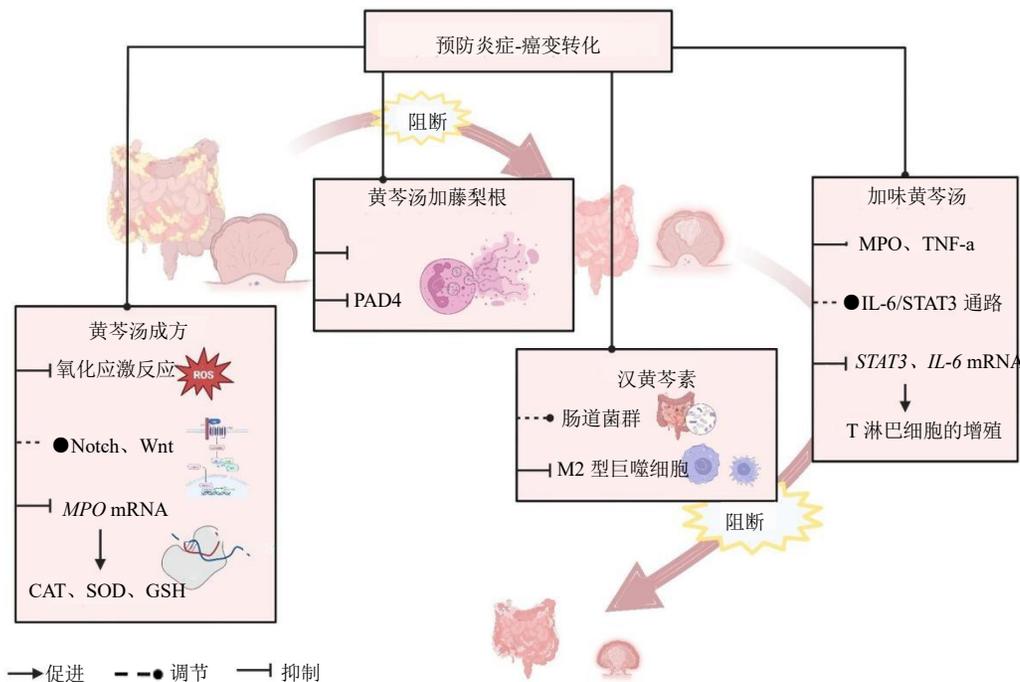


图3 黄芩汤活性成分预防炎-癌转化

Fig. 3 Active components of Huangqin Decoction prevent inflammation-cancer transformation

### 3.5 改善肿瘤恶病质

肿瘤恶病质是一种多因素引起的综合症,恶病质的发生与食物摄入减少和新陈代谢紊乱密切相关,主要表现为体质量显著减轻,伴随骨骼肌和脂肪组织的流失。它是由多种生理机制失衡引起的,包括肿瘤代谢异常、炎症反应、蛋白水解、进行性肌肉及脂肪分解等因素<sup>[86-87]</sup>并显著影响生存率。

研究表明黄芩多糖在肿瘤恶病质引起的肌萎缩模型中具有显著的改善作用<sup>[88]</sup>,其通过靶向泛素-蛋白酶体途径及其下游效应因子 atrog-1,能够减缓慢性肾功能衰竭中与营养不良相关的肌细胞萎缩过程<sup>[89]</sup>。在体外实验中,在 C26 肿瘤细胞条件培养基刺激下, C2C12 肌管细胞的蛋白质降解途径,如泛素-蛋白酶体途径(例如 MurF-1 与肌球蛋白及肌动蛋白的泛素化等),被过度激活,导致肌管

发生萎缩。而黄芩多糖能够改善 C26 条件培养基诱导的 C2C12 肌萎缩,表现为纤维直径的减小。同时,黄芩多糖有效抑制了主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)的下降。研究表明<sup>[90]</sup>,黄连根茎提取物能够通过减少 IL-6 的产生来抑制食管癌的生长,并对恶病质的治疗具有一定的效果。

芍药苷是芍药根提取物的主要成分。研究表明,芍药苷能够改善肌肉萎缩,并通过调节肌肉萎缩 F 盒蛋白 1 (Atrogin-1) 和肌肉环指蛋白 1 (MuRF1) 的表达,抑制慢性肾病大鼠模型中的骨骼肌萎缩。在慢性肾病大鼠模型和 TNF- $\alpha$  诱导的 C2C12 肌管萎缩体外模型中,芍药苷通过激活 AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$  信号通路,抑制氧化应激和线粒体功能损伤,从而有效保护骨骼肌免受损害<sup>[91]</sup>。

此外,芍药根提取物显著降低了血清中的炎症因子 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平。进一步分析发现,在荷瘤小鼠的骨骼肌组织中,NF- $\kappa$ B 的细胞质水平下降,细胞核内水平升高,表明芍药根提取物能够抑制 NF- $\kappa$ B 的核转位。此外,芍药根提取物通过减少炎症相关细胞因子的 mRNA 和蛋白表达,显著抑制了肌肉的炎症反应,降低肌肉特异性 E3 泛素连接酶 Atrogin-1 和 MuRF1 的水平,进而促进 MHC 的增加,改善肌肉萎缩,恢复肌肉质量和功能。这些结果表明,芍药苷可能成为治疗恶病质的潜在药物。在 CT26 衍生的外泌体中, HMGB1 表达上调,并通过 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路诱导肌肉萎缩。作为 HMGB1 抑制剂,甘草素能够逆转 HMGB1 和 CT26 衍生外泌体引起的

C2C12 肌管蛋白水解,抑制 Atrogin-1 和 MuRF1 的上调,降低 p65 的磷酸化水平。敲低 HMGB1 也产生了类似的效果。在 C26 荷瘤小鼠的恶病质模型中,甘草素通过减轻体质量丧失、增加肌肉质量、保留脂肪组织并缓解系统性炎症,显著改善小鼠的恶病质。

黄芩汤及其活性成分改善肿瘤恶病质的作用机制见图 4。以上研究表明,黄芩汤中黄芩多糖、黄连根茎提取物、芍药苷、甘草素可以通过靶向泛素蛋白酶途径及其下游效应因子 Atrogin-1、减少炎症因子 IL-6 的产生、调节 NF- $\kappa$ B 信号通路,抑制 NF- $\kappa$ B 的核转位,降低炎症反应、下调肌肉特异性 E3 泛素连接酶 Atrogin-1 和 MuRF1 等途径显著减缓了肌肉萎缩,改善肿瘤恶病质的症状。

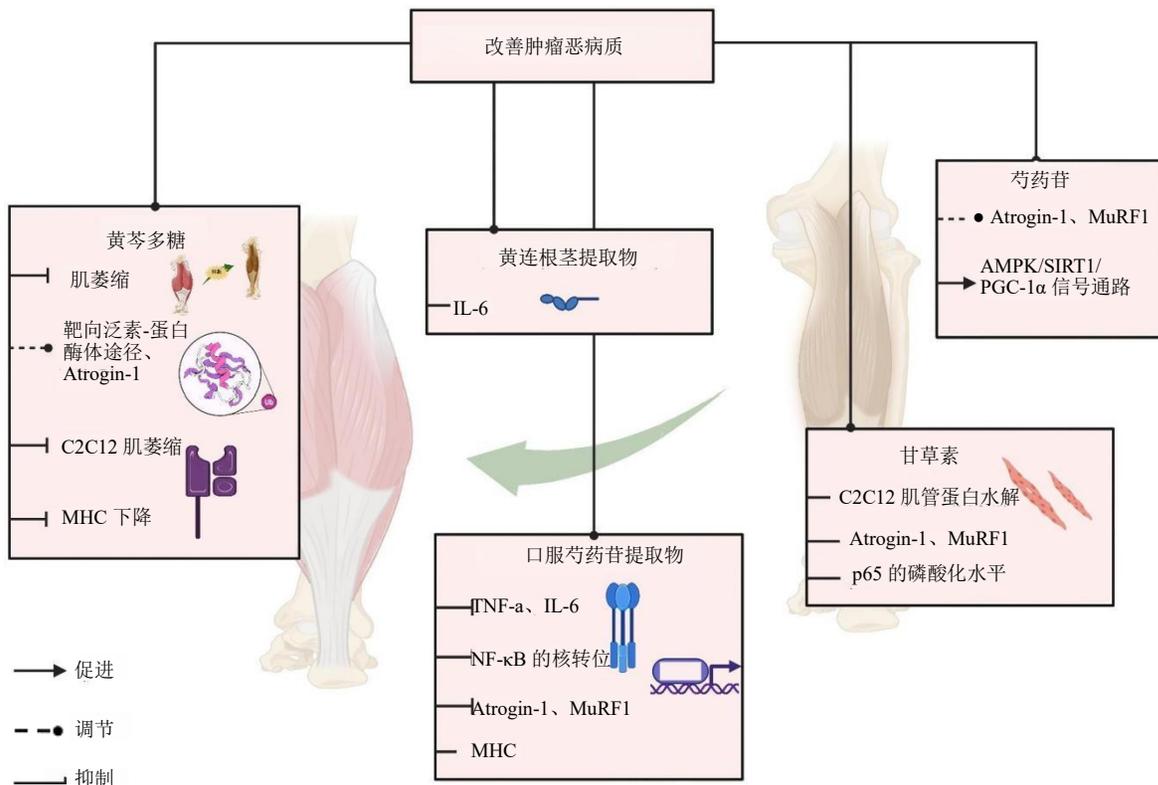


图 4 黄芩汤活性成分改善肿瘤恶病质

Fig. 4 Active components of Huangqin Decoction alleviate cancer cachexia

### 3.6 调控 m6A 甲基化

核糖核酸 (RNA) N6-甲基腺苷 (N6-methyladenosine, m6A) 是哺乳动物细胞中 RNA 的主要修饰方式,也是最丰富的转录后修饰,具有动态和可逆的特征<sup>[92]</sup>。m6A 甲基化的失调在多种人类恶性肿瘤中被广泛报道,其通过影响转录和翻译程序的正常调控,驱动异常生物过程,从而促进癌症的发生与发展。例如 m6A RNA 甲基化可以调节胶

质母细胞瘤干细胞的自我更新、分化潜能及肿瘤的发生发展<sup>[93]</sup>; FTO 作为一种 m6A 去甲基化酶,在急性髓性白血病中起着关键的致癌作用,通过降低含锚蛋白重复序列和 SOCS 盒蛋白 2 (ankyrin repeat and SOCS box-containing protein 2, ASB2) 和视黄酸受体  $\alpha$  (retinoic acid receptor alpha, RARA) 等 mRNA 转录本中的 m6A 水平,从而增强白血病癌基因介导的细胞转化和白血病发生<sup>[94]</sup>。METTL3 是 m6A

甲基转移酶复合物的关键成员和反应催化中心，在本课题组前期的研究中，通过组织芯片、基因干扰、生物信息学等多种科学技术发现了 METTL3 高表达的 CRC 患者的总生存期缩短并且 m6A 甲基化酶活性的蛋白水平显著升高，这提示了 METTL3 作为一种促癌基因能够作为 CRC 的预后指标<sup>[95]</sup>。黄芩汤及其活性成分成分调控 m6A 甲基化、肿瘤微环境与免疫系统的作用机制如图 5 所示。

课题组前期首先利用 TCMNPAS 数据库筛选出黄芩汤 15 种成分并与 METTL3 进行分子对接。通过体外实验结果证实了黄芩汤及其药效成分能够靶向调控 RNA 甲基化酶 METTL3 从而抑制结肠

癌细胞系的增殖、侵袭迁移以及调控 m6A 甲基化酶的表达水平。

赖巍巍等<sup>[96]</sup>在研究中遵循“老药新机制”原则，发现黄芩苷可以通过上调 m6A 甲基转移酶 METTL3 和 METTL14 的表达，同时抑制去甲基化酶 FTO 和 ALKBH5 的表达，从而增强 m6A 甲基化修饰水平，进一步调控 *Suv39H1* 基因的选择性剪接，发挥抗鼻咽癌的作用。黄连提取物小檗碱通过降低 FTO 负调控因子  $\beta$ -catenin 的表达，上调 FTO 蛋白水平，并减少 m6A 总 RNA 修饰，调控肿瘤干细胞的干性。提示小檗碱作为一种 m6A 甲基化调节剂，在结肠直肠癌治疗中具有潜在应用价值<sup>[97]</sup>。

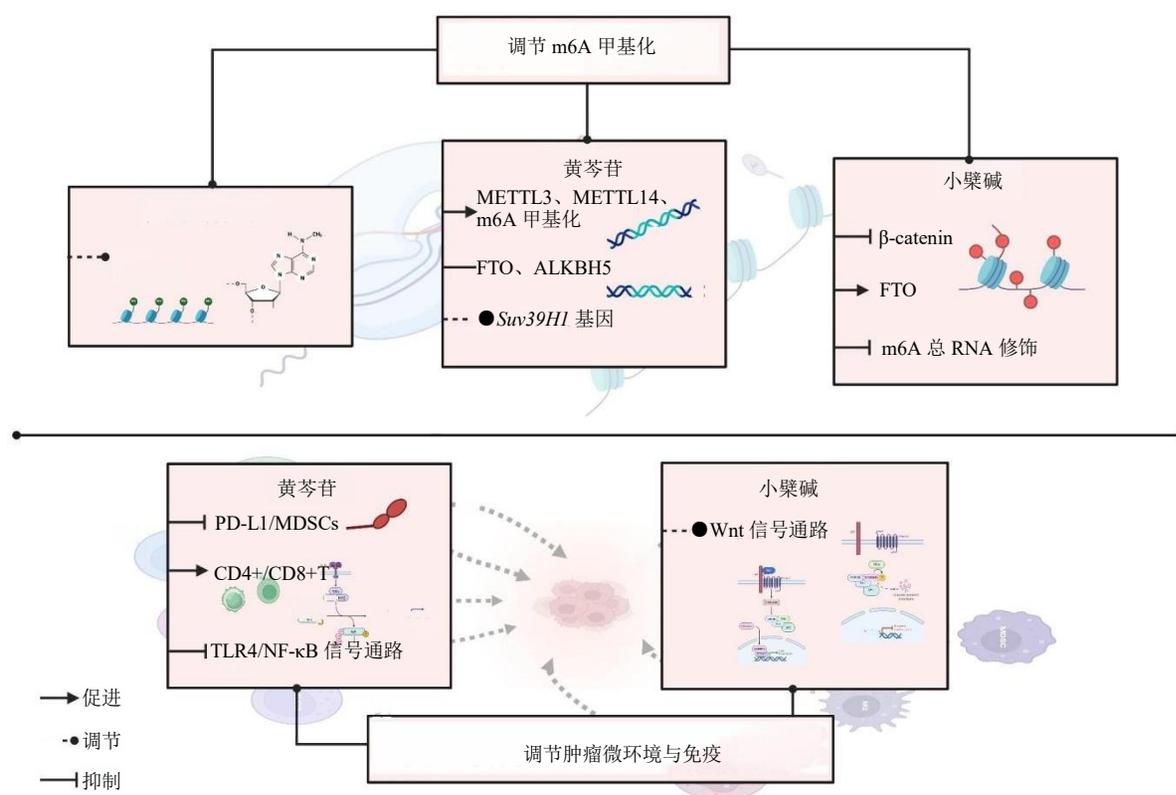


图 5 黄芩汤活性成分调控 m6A 甲基化、肿瘤微环境与免疫系统

Fig. 5 Active components of Huangqin Decoction regulate m6A methylation, tumor microenvironment, and immune system

### 3.7 调节肿瘤微环境及免疫系统

肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME)，作为肿瘤生长的局部内环境，在肿瘤的发生和发展中起着至关重要的作用。TME 不仅影响肿瘤的生长和转移，而且肿瘤本身也能改变这一局部微环境，两者之间密切相互作用。TME 中包括肿瘤细胞、肿瘤基质 (炎症细胞、成纤维细胞、血管网络)、各类免疫细胞以及周围的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM)。黄芩汤作为经典的方剂，具有清热

解毒、燥湿的功效，其有效成分可以通过调节肿瘤微环境中的免疫细胞 (如巨噬细胞和 CD8<sup>+</sup>T 细胞) 及炎症反应，帮助恢复机体免疫功能，抑制肿瘤生长和转移，展现出与现代免疫疗法相似的治疗潜力。

**3.7.1 调节免疫功能** 肿瘤细胞的免疫功能与 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值呈正相关。程序性死亡-1 受体 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 和 CTL 相关抗原 4 是检查点受体，分别作为缓解 CD8<sup>+</sup>T 细胞衰竭和激活 CD8<sup>+</sup>T 细胞的靶点。NF- $\kappa$ B 是肿瘤细胞增

殖、凋亡、迁移和侵袭以及血管生成的关键调控因子，并在肿瘤预后和转移中发挥着关键作用<sup>[98]</sup>。此外，越来越多的研究报道 NF- $\kappa$ B 通路的异常激活会直接触发 PD-L1 的转录和调节性 T 细胞的增殖<sup>[99-100]</sup>。研究发现，黄芩苷作用后，CRC 细胞中 PD-L1 的表达和髓源性抑制细胞的比例被下调。这导致了体内 T 细胞的活化和 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>T 细胞比例的上调。增强机体的免疫识别能力，起到类似化学药免疫疗法的作用。上游调节因子（Toll-like receptor 4, TLR4）、NF- $\kappa$ B、p65 亚基（p65）和磷酸化  $\kappa$ B 抑制蛋白  $\alpha$ （phosphorylated inhibitor of kappa B alpha, p-I $\kappa$ B $\alpha$ ）的表达水平也受到抑制。这表明黄芩苷可能会抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路，从而重塑 TME 中的免疫功能，这有可能提高抗肿瘤免疫药物的性能<sup>[101]</sup>。

WNT 信号通路的关键因子（如  $\beta$ -catenin、Frizzled 受体等）能够抑制肿瘤细胞的增殖、迁移及免疫逃逸，还可通过影响 TME 中的免疫细胞功能、血管生成以及基质的重塑，增强抗肿瘤免疫反应，改善治疗效果。研究表明，小檗碱广泛存在于一些清热解毒药物中，如黄连、十大功劳、黄柏等。它通过调节 Wnt 信号通路，能够在一定程度上促进气血运行，并增加大肠癌中活性氧的生成，从而有助于结肠癌的治疗<sup>[102]</sup>。

**3.7.2 调节巨噬细胞极化** 肿瘤免疫研究通常集中于调节获得性免疫系统，但先天免疫细胞中的肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophages, TAMs）在抗肿瘤反应中同样发挥着重要作用。在肿瘤微环境中，TAMs 表型偏向 M2 型，并在肿瘤发展中起到至关重要的作用。TAMs 具有明显的功能和表型异质性，主要分为具有较强抗肿瘤活性的 M1 型和促进肿瘤或愈合的 M2 型巨噬细胞<sup>[103]</sup>。因此，将免疫抑制的微环境转变为免疫刺激的微环境，有助于癌症治疗。肖玥<sup>[104]</sup>通过系统药理学分析成分与靶点的相互关系，并结合体外实验验证，揭示了黄芩的主要活性成分（如汉黄芩素、黄芩素和黄芩苷）具有免疫激活作用，能够将肿瘤相关巨噬细胞（TAMs）极化为抗肿瘤、高吞噬活性的 M1 型巨噬细胞，促进肿瘤细胞凋亡，从而抑制荷瘤小鼠的肿瘤生长。

**3.7.3 免疫逃逸机制及 PD-L1 调控** 在肿瘤微环境中，肿瘤细胞的抑制性配体与其他细胞表面的受体产生联系，可以使其避开免疫细胞的免疫监测，肿瘤细胞也会产生免疫耐受性<sup>[105]</sup>。有研究发现，

PD-1/PD-L1 抗体阻断治疗，已被证明在治疗非小细胞肺癌的过程中是一种具有潜力的治疗手段<sup>[106]</sup>。CyclinD/CDK4 在一些肿瘤细胞系中负向调控了 PD-L1 蛋白的稳定性，改变了 PD-L1 的蛋白表达量。黄瑞斐等<sup>[107]</sup>在研究中发现，甘草给药处理肺癌细胞显著诱导了 PD-L1 蛋白表达水平升高。而 CyclinD/CDK4 复合物使 PD-L1 变得不稳定。同样在动物模型上也验证了甘草能够降低 CyclinD/CDK4 的表达从而升高 PD-L1 蛋白表达水平。

上述研究表明 TME 在肿瘤的发生、进展和免疫逃逸中起着核心作用。TME 中的免疫细胞、炎症反应和肿瘤基质相互作用，促进了肿瘤的生长与转移。免疫耐受性和慢性炎症是导致肿瘤免疫逃逸和耐药性的重要机制。因此，调节肿瘤微环境，抑制炎症反应和免疫逃逸，是癌症治疗的重要策略。从中医学角度，湿热毒邪的积聚与肿瘤的发生发展密切相关，湿热毒邪不仅会影响免疫功能，还可能促进肿瘤细胞的增殖和转移。黄芩汤及其有效成分具有清热解毒、除湿热的功效，主要作用是改善湿热毒邪的积聚，调节免疫系统。通过调节肿瘤微环境中的免疫功能，能够有效抑制慢性炎症，进而抑制肿瘤的生长和转移。这与现代医学中通过改善肿瘤微环境来辅助抗肿瘤治疗的理念相一致，为肿瘤治疗提供了潜在的辅助疗法。

#### 4 结语与展望

黄芩汤中药物配伍恰当，如黄芩能够清热解毒，除湿热，而湿热毒邪正是结直肠癌的重要病机；芍药具有缓急止痛、活血化瘀之功，结直肠癌患者常伴有腹痛，这是“肠道气滞血瘀”及“寒热错杂”的表现，疏通气机和调理血脉是止痛的关键；芍药通过养血柔肝，缓急止痛调节肠道平滑肌的钙离子通道和炎症因子，抑制肠道痉挛，从而缓解腹痛；甘草补脾益气、清热解毒，且能改善脾虚所致湿热毒邪内生，提高机体免疫功能，改善体质，增强化疗耐受性。大枣能够补中益气，养血安神，起到增强机体免疫功能和改善肿瘤恶病质的作用。

从现代药理学的角度，黄芩汤作为中药复方，具有多成分、多靶点、多途径发挥治疗作用，临床应用中的不良反应及毒副作用较小等特点。黄芩汤中每味药物含有黄酮类、萜类、生物碱类、多糖类化合物，这些化合物能够通过不同的作用机制和靶点来抑制肿瘤细胞增殖、侵袭转移，诱导细胞凋亡，增强患者免疫功能等方面。尽管针对黄芩汤及其有

效成分治疗结直肠癌的研究已有较多进展，但是在分析文献资料时发现仍然存在不足之处。

其一，目前的研究多集中于方剂中单味药或中药单体成分的作用机制，而对中药复方整体协同效应的研究相对不足。虽然体内外实验已证实黄芩苷等活性成分具有显著的抗肿瘤作用，但针对中药单体成分的临床转化研究仍较为缺乏。因此，有必要探索单体成分的新剂型和新载体开发，以推动黄芩汤活性成分的药物化进程，为结直肠癌患者提供更多临床治疗选择。其二，黄芩汤在 CRC 治疗方面的动物实验和高质量的临床随机对照研究相对缺乏，双盲设计实施困难。中药在转化治疗中的应用研究亦较为有限，因此，亟需进一步设计高质量临床实验研究，探索中药在新辅助治疗中的效果。其三，黄芩汤在 CRC 治疗中已展现出良好的临床效果。然而，临床实践中存在人为因素干扰，可能对治疗效果的客观性产生影响。当前尚未形成统一的用药规范和诊疗指南，使得标准化治疗难以实施，需尽快推进相关标准的制定，以实现规范化应用。

此外，黄芩汤在调控肠道菌群与 m6A 甲基化方面的研究还不够深入。目前，关于黄芩汤及其有效成分通过调节肠道菌群多样性防治 CRC 的研究尚处于初步阶段，系统性的探索仍较为缺乏。已有研究表明，肠道菌群的失衡与 CRC 的发生发展密切相关。有害菌（如具核梭杆菌 *Fusobacterium nucleatum*）的增殖可能通过加剧肠道炎症、诱导免疫抑制，促进肿瘤进展；而有益菌（如双歧杆菌和乳酸菌）的增加则有助于改善肠道微生态，减轻炎症反应并增强抗肿瘤免疫力。研究推测，黄芩汤中的有效成分，如黄芩苷和黄芩素，可能通过调节肠道菌群降低有害菌比例，同时促进有益菌群的生长，改善肠道环境。此外，肠道菌群代谢产物对黄芩汤成分的吸收与转化可能产生重要影响，例如黄芩苷在肠道菌群代谢下生成黄芩素，从而增强其生物活性，这一作用机制尚未明确，有待进一步验证。

m6A 甲基化作为一种重要的表观遗传修饰，在 CRC 的发生发展过程中起到了关键作用。具体而言，m6A 甲基化可通过影响关键基因的转录与稳定性，调节肿瘤微环境中免疫细胞（如 Tregs、MDSCs）的功能，推动免疫抑制状态的形成。然而，目前关于黄芩汤对 m6A 甲基化调控的研究较为有限，相关研究多集中于单体成分的作用。例如，已有研究提示黄芩苷可能通过调控 m6A 甲基转移酶（如

METTL3）或去甲基化酶（如 FTO）的表达，影响关键肿瘤基因的选择性剪接和表达，从而干预肿瘤细胞的行为。但对于黄芩汤复方如何通过 m6A 修饰这一表观遗传途径发挥协同作用，目前尚缺乏系统研究。复方中多成分可能在 m6A 调控中存在互补机制，如何通过精细化探索揭示其整体作用，是未来的重要研究方向。

针对这些问题，未来的研究可聚焦以下几方面：首先，系统性研究黄芩汤对肠道菌群的动态调控机制，结合宏基因组学和代谢组学技术，探索其如何通过改善菌群多样性降低有害菌比例、促进有益菌群生长，从而调控肠道微生态。重点解析肠道菌群次生代谢产物如何与黄芩汤成分互动，以揭示代谢产物对药物活性成分吸收与转化的影响。其次，深入研究黄芩汤对 m6A 甲基化调控机制的整体效应，结合单细胞测序、多组学技术以及类器官模型，全面解析复方中不同成分在 m6A 修饰中的协同或互补作用。第三，针对黄芩汤中活性成分溶解性差、生物利用度低的问题，开发新型药物递送系统，如纳米载体或靶向释放载体，以提升成分稳定性和临床应用效果。最后，结合高质量随机对照临床研究，验证黄芩汤在结直肠癌防治中的疗效与安全性，制定规范化的用药和诊疗指南。

本文从黄芩汤及各组成中药中具有抗肿瘤作用的有效成分作用机制、信号通路及功能各方面对黄芩汤治疗结直肠癌的作用机制进行综述，总结了黄芩汤及中药单体成分在抑制肿瘤增殖、侵袭转移，诱导肿瘤细胞凋亡，预防炎症转化，改善肿瘤恶病质，调节肿瘤微环境，调控 m6A 甲基化等方面。但相关研究仍旧不足，以下方面值得深入研究：探索单体成分的新剂型和新载体开发；进一步设计高质量临床实验研究；尽快推进相关标准的制定，以实现规范化应用；强化黄芩汤对于调控肠道菌群与 m6A 甲基化方面的研究。至此，呼吁广大中医药临床与科研专业人员更加深入地探索黄芩汤防治结直肠癌的研究，发掘更多的现代实验依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Collaborators G 2 C C. The global, regional, and national burden of colorectal cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(12): 913-933.

- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [3] 何小双, 徐丽娜, 刘冬, 等. 基于年龄-时期-队列模型的 2005—2016 年中国老年人恶性肿瘤流行特征分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2023, 30(11): 631-638.
- [4] 张思维, 郑荣寿, 孙可欣, 等. 2016 年中国恶性肿瘤分地区发病和死亡估计: 基于人群的肿瘤登记数据分析 [J]. 中国肿瘤, 2023, 32(5): 321-332.
- [5] 王少明, 郑荣寿, 韩冰峰, 等. 2022 年中国人群恶性肿瘤发病与死亡年龄特征分析 [J]. 中国肿瘤, 2024, 33(3): 165-174.
- [6] 刘平, 李雁, 徐静, 等. 扶正祛邪治则在大肠癌治疗中的应用 [J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(15): 1692-1696.
- [7] 郭仁清. 基于数据挖掘的国医大师周仲瑛辨治大肠癌处方用药规律研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(4): 142-145.
- [8] 孙波, 胡雪玲. 化疗联合养正消积胶囊治疗中晚期大肠癌临床研究 [J]. 中医学报, 2017, 32(9): 1586-1588.
- [9] 王金玲. 黄芩汤对胃癌患者的疗效生活质量及血清 IL-6 IL-8 MVD 水平变化的影响研究 [J]. 河北医学, 2017, 23(4): 679-682.
- [10] 于洋, 李晓松, 武冰, 等. 加味黄芩汤预防晚期肠癌患者伊立替康化疗所致迟发性腹泻疗效观察 [J]. 北京中医药, 2015, 34(6): 427-430.
- [11] 李岩, 郭鹏, 田月洋. 黄芩汤联合序贯肝动脉化疗栓塞术对原发性肝癌患者核因子  $\kappa$ B 及细胞缺氧诱导因子-1 $\alpha$  的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(8): 3870-3873.
- [12] 王怡薇, 张会会, 王彦礼, 等. 黄芩汤对溃疡性结肠炎大鼠 NF- $\kappa$ Bp65 调控作用研究 [J]. 药学学报, 2015, 50(1): 21-27.
- [13] Jang E J, Cha S M, Choi S M, *et al.* Combination effects of baicalein with antibiotics against oral pathogens [J]. *Arch Oral Biol*, 2014, 59(11): 1233-1241.
- [14] 廖文静, 王国娟, 郭敏, 等. 黄芩苷抗结肠癌药理学作用研究进展 [J]. 上海中医药杂志, 2024, 58(7): 83-88.
- [15] Wang J M, Wu Z H, Peng J Y, *et al.* Multiple roles of baicalin and baicalein in the regulation of colorectal cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1264418.
- [16] Wang R L, Wang C Y, Lu L H, *et al.* Baicalin and baicalein in modulating tumor microenvironment for cancer treatment: A comprehensive review with future perspectives [J]. *Pharmacol Res*, 2024, 199: 107032.
- [17] 张明玥, 夏玮, 韦珊珊, 等. 小檗碱在结肠癌治疗中的作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(7): 2491-2502.
- [18] 卢文杰, 曹建春, 李慧苹, 等. 早期大肠癌及癌前病变中医证候分布规律研究 [J]. 浙江中医杂志, 2019, 54(7): 488-489.
- [19] 王俊, 王雪君. 宁波社区 3101 例中老年居民中医体质调查分析 [J]. 浙江中医杂志, 2014, 49(1): 20-21.
- [20] 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.
- [21] 傅景华, 陈心智点校. 黄帝内经素问 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 1997: 160-161.
- [22] Wang Z L, Wang S, Kuang Y, *et al.* A comprehensive review on phytochemistry, pharmacology, and flavonoid biosynthesis of *Scutellaria baicalensis* [J]. *Pharm Biol*, 2018, 56(1): 465-484.
- [23] Lam W, Ren Y S, Guan F L, *et al.* Mechanism based quality control (MBQC) of herbal products: A case study YIV-906 (PHY906) [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1324.
- [24] 欧燕, 戴艺, 蒲俊勇. 黄芩汤在消化系统肿瘤化疗患者中的应用进展 [J]. 医学综述, 2021, 27(9): 1802-1806.
- [25] 王康, 缪志伟, 董筠, 等. 基于 STAT3/NF- $\kappa$ B/IL-6 通路研究加味黄芩汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制 [J]. 南方医科大学学报, 2020, 40(2): 196-202.
- [26] 刘亚萍, 陈佩东, 曹雨诞. 黄芩汤颗粒剂中黄芩苷、甘草酸及芍药苷的含量测定研究 [J]. 中国医药导刊, 2017, 19(8): 804-808.
- [27] Shibano M, Ozaki K, Watanabe H, *et al.* Determination of flavonoids in licorice using acid hydrolysis and reversed-phase HPLC and evaluation of the chemical quality of cultivated licorice [J]. *Planta Med*, 2010, 76(7): 729-733.
- [28] 陈超, 李宁, 倪慧, 等. 甘草化学成分分离、细胞培养和分析研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(3): 188-194.
- [29] 曾文莉, 李鹏跃, 代云桃, 等. 甘草炮制品主要化学成分的比较及质量传递规律研究 [J]. 中国现代中药, 2024, 26(4): 711-9.
- [30] 胡耿, 黄绮韵, 张甜, 等. 甘草黄酮类化学成分研究 [J]. 中草药, 2019, 50(21): 5187-5192.
- [31] 沈子芯, 牟春燕, 周雪儿, 等. 白芍及其化学成分的药理作用研究进展 [J]. 江苏中医药, 2024, 56(8): 76-79.
- [32] 肖垚垚, 朱菁, 刘心雨, 等. 芍药甘草汤化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及其质量标志物 (Q-Marker) 的预测分析 [J]. 中草药, 2022, 53(24): 7960-7969.
- [33] 郭亭君, 袁星, 邹昀桓, 等. 经典名方黄芩汤的现代研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(4): 1414-1427.
- [34] Huang T, Liu Y N, Zhang C L. Pharmacokinetics and bioavailability enhancement of baicalin: A review [J]. *Eur*

- J Drug Metab Pharmacokinet*, 2019, 44(2): 159-168.
- [35] 陈馨, 张欣然, 牟立婷, 等. 基于 UHPLC-Q-Orbitrap-MS 鉴定黄芩的化学成分及血中移行成分 [J]. 中草药, 2023, 54(9): 2722-2732.
- [36] Yuan Q J, Zhang Z Y, Hu J, *et al.* Impacts of recent cultivation on genetic diversity pattern of a medicinal plant, *Scutellaria baicalensis* (Lamiaceae) [J]. *BMC Genet*, 2010, 11: 29.
- [37] 翟肇锟, 陈旭. 结直肠癌干细胞耐药性相关信号通路研究进展 [J]. 华夏医学, 2023, 36(4): 153-158.
- [38] 李杏花, 周小航, 李晶, 等. 治疗结直肠癌的中药有效成分及相关信号通路的研究进展 [J]. 中医药学报, 2022, 50(8): 113-9.
- [39] 鲍颖霞, 周玉婷, 郭睿智, 等. 野黄芩苷联合用药抗肿瘤机制研究进展 [J]. 中国医药科学, 2024, 14(23): 44-47.
- [40] Wang L, Feng T, Su Z L, *et al.* Latest research progress on anticancer effect of baicalin and its aglycone baicalein [J]. *Arch Pharm Res*, 2022, 45(8): 535-557.
- [41] Liu H Z, Liu H, Zhou Z Y, *et al.* *Scutellaria baicalensis* enhances 5-fluorouracil-based chemotherapy via inhibition of proliferative signaling pathways [J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 147.
- [42] 赵佳琛, 翁倩倩, 张悦, 等. 经典名方中柴胡药材的本草考证 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(3): 697-703.
- [43] 司晓丽, 韩玉梅, 王家敏, 等. 芍药苷对结肠癌 SW480 细胞增殖、侵袭、迁移的影响 [J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2019, 28(2): 127-133.
- [44] Li W, Asada Y, Yoshikawa T. Flavonoid constituents from *Glycyrrhiza glabra* hairy root cultures [J]. *Phytochemistry*, 2000, 55(5): 447-456.
- [45] Zhang J, Xu X Q, Li N, *et al.* Licoflavone B, an isoprene flavonoid derived from licorice residue, relieves dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis by rebuilding the gut barrier and regulating intestinal microflora [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 916: 174730.
- [46] 王坤, 侯秀峙, 张玉盼. 甘草查尔酮 A 对结肠癌细胞增殖、迁移、凋亡的作用机制 [J]. 实用癌症杂志, 2024, 39(7): 1061-1066.
- [47] 徐上云. 甘草酸对人结肠癌 Iovo 细胞的影响及其机制的研究 [D]. 衡阳: 南华大学, 2019.
- [48] Shao X, Chen X F, Wang Z Y, *et al.* Diprenylated flavonoids from licorice induce death of SW480 colorectal cancer cells by promoting autophagy: Activities of lupalbigenin and 6, 8-diprenylgenistein [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 296: 115488.
- [49] 宋世昱, 孟庆云. 经典名方中大枣的本草考证 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(7): 1237-1239.
- [50] Ge J M, Liu Z, Zhong Z C, *et al.* Natural terpenoids with anti-inflammatory activities: Potential leads for anti-inflammatory drug discovery [J]. *Bioorg Chem*, 2022, 124: 105817.
- [51] 倪雯婷, 邢中夫, 孙成宏, 等. 白桦脂酸对乳腺癌的干预作用及核心通路预测 [J]. 中药药理与临床, 2024, 40(6): 50-58.
- [52] Ruan J Y, Li H M, Lu M Q, *et al.* Bioactive triterpenes of jujube in the prevention of colorectal cancer and their molecular mechanism research [J]. *Phytomedicine*, 2023, 110: 154639.
- [53] Liang Q, Wang X Y, Yang S, *et al.* Characterization of the antioxidative polysaccharides from *Ziziphus jujube* cv. Goutouzao and its tumor-inhibitory effects on human colorectal carcinoma LoVo cells via immunocyte activation [J]. *J Food Biochem*, 2020, 44(11): e13462.
- [54] 李玉林, 丁宜, 李莉莎, 等. 分子病理学 (第2版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022, 128-130.
- [55] Wang E N, Bussom S, Chen J G, *et al.* Interaction of a traditional Chinese Medicine (PHY906) and CPT-11 on the inflammatory process in the tumor microenvironment [J]. *BMC Med Genomics*, 2011, 4: 38.
- [56] Zhang W, Saif M W, Dutschman G E, *et al.* Identification of chemicals and their metabolites from PHY906, a Chinese medicine formulation, in the plasma of a patient treated with irinotecan and PHY906 using liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC/MS/MS) [J]. *J Chromatogr A*, 2010, 1217(37): 5785-5793.
- [57] 迟宏罡, 赵兵, 郑学宝, 等. 黄芩汤体外诱导人结肠癌 SW620 细胞凋亡及其对凋亡相关因子表达的影响 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2015, 17(1): 56-60.
- [58] 张凤玉, 张蓓, 沈若武, 等. 黄芩茎叶总黄酮调节 EAE 大鼠 Th17/Treg 平衡的研究 [J]. 免疫学杂志, 2016, 32(10): 884-889.
- [59] Amiri-Farsani M, Taheri Z, Tirbakhsh Gouran S, *et al.* Cancer stem cells: Recent trends in cancer therapy [J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2024, 43(12): 1383-1414.
- [60] Yang B L, Bai H R, Sa Y L, *et al.* Inhibiting EMT, stemness and cell cycle involved in baicalin-induced growth inhibition and apoptosis in colorectal cancer cells [J]. *J Cancer*, 2020, 11(8): 2303-2317.
- [61] Zhang Y, Wang X. Targeting the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 165.
- [62] Zhan T, Rindtorff N, Boutros M. Wnt signaling in cancer [J]. *Oncogene*, 2017, 36(11): 1461-1473.
- [63] Tan H, Li X, Yang W H, *et al.* A flavone, Wogonin from *Scutellaria baicalensis* inhibits the proliferation of human

- colorectal cancer cells by inducing of autophagy, apoptosis and G<sub>2</sub>/M cell cycle arrest via modulating the PI3K/AKT and STAT3 signalling pathways [J]. *J BUON*, 2019, 24(3): 1143-1149.
- [64] 毛海燕, 殷旭东, 乔大伟, 等. 汉黄芩素调控胆绿素还原酶 A 对结肠癌细胞的抑制作用 [J]. *中成药*, 2021, 43(8): 2181-2188.
- [65] Wang Y R, You K Y, You Y, *et al.* Paeoniflorin prevents aberrant proliferation and differentiation of intestinal stem cells by controlling C1q release from macrophages in chronic colitis [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 182: 106309.
- [66] 吕童歆, 巩双铭, 李磊. 细胞周期蛋白依赖性激酶及其在肿瘤治疗中的意义 [J]. *生物学教学*, 2023, 48(3): 5-8.
- [67] 朱琳, 王敦方, 冯雪, 等. 黄芩汤对结肠炎相关性结肠癌肠道炎症和增殖的干预机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(22): 1-10.
- [68] Malki A, ElRuz R A, Gupta I, *et al.* Molecular mechanisms of colon cancer progression and metastasis: Recent insights and advancements [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): 130.
- [69] Patel M, Horgan P G, McMillan D C, *et al.* NF- $\kappa$ B pathways in the development and progression of colorectal cancer [J]. *Transl Res*, 2018, 197: 43-56.
- [70] Dou J, Wang Z, Ma L, *et al.* Baicalein and baicalin inhibit colon cancer using two distinct fashions of apoptosis and senescence [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(28): 20089-20102.
- [71] Bocci F, Jolly M K, George J T, *et al.* A mechanism-based computational model to capture the interconnections among epithelial-mesenchymal transition, cancer stem cells and Notch-Jagged signaling [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(52): 29906-29920.
- [72] Zhang J W, Li L X, Wu W Z, *et al.* Anti-tumor effects of paeoniflorin on epithelial-to-mesenchymal transition in human colorectal cancer cells [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 6405-6413.
- [73] Zanconato F, Cordenonsi M, Piccolo S. YAP/TAZ at the roots of cancer [J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(6): 783-803.
- [74] Niu K, Liu Y, Zhou Z, *et al.* Antitumor effects of paeoniflorin on hippo signaling pathway in gastric cancer cells [J]. *J Oncol*, 2021, 2021(2021): 4724938.
- [75] 张亚武, 权柯. 芍药苷对 HepG2 肝癌细胞凋亡的诱导作用 [J]. *西部中医药*, 2016, 29(5): 23-25.
- [76] 林嘉敏, 吴夏慧, 罗毅. 结直肠癌的炎癌转化研究进展 [J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2021, 28(3): 378-381.
- [77] 李泽豪. 黄芩汤对 5-氟尿嘧啶所致化疗性肠黏膜炎小鼠的作用机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2022.
- [78] Huang J B, Jiang T, Kang J Y, *et al.* Synergistic effect of Huangqin decoction combined treatment with *Radix Actinidiae chinensis* on DSS and AOM-induced colorectal cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 933070.
- [79] Pan Z F, Xie X T, Chen Y L, *et al.* Huang Qin Decoction inhibits the initiation of experimental colitis associated carcinogenesis by controlling the PAD4 dependent NETs [J]. *Phytomedicine*, 2022, 107: 154454.
- [80] 王倩. 基于“既病防变”理论加味黄芩汤调控 IL-6/STAT3 信号通路抑制炎症性肠病癌变的分子机制研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2015.
- [81] 迟宏罡, 张淑华, 于丰彦, 等. 黄芩汤对结肠炎相关结肠癌 Notch/Wnt 信号通路的影响 [J]. *广东医科大学学报*, 2018, 36(4): 375-380.
- [82] Tian T, Wang Z L, Zhang J H. Pathomechanisms of oxidative stress in inflammatory bowel disease and potential antioxidant therapies [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 4535194.
- [83] 马旭冉, 王彦礼, 邹迪新, 等. 黄芩汤调控 Nrf2 通路对溃疡性结肠炎大鼠氧化应激作用的影响 [J]. *药理学学报*, 2019, 54(4): 653-659.
- [84] 吴娜, 万治平, 曾娟, 等. 黄芩汤对溃疡性结肠炎小鼠氧化应激及铁死亡相关指标 GSH-Px4, P53, SLC7A11 的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(8): 17-24.
- [85] 刘宇婧, 陆璐, 潘家妹, 等. 汉黄芩素通过调节肠道菌群抑制结直肠癌的药效机制 [J]. *中华中医药杂志* 2024, 39(8): 3949-3957.
- [86] Chen G M, Wang N, Yang R F, *et al.* Efficacy and safety of herbal medicines intervention for Cachexia associated with cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(11): 5243-5278.
- [87] Baracos V E, Martin L, Korc M, *et al.* Cancer-associated Cachexia [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4: 17105.
- [88] 李亚静. 具有治疗肿瘤恶病质潜力的多糖类中药活性成分的筛选及作用研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2021.
- [89] Geng Z B, Wei L B, Zhang C H, *et al.* Astragalus polysaccharide, a component of traditional Chinese medicine, inhibits muscle cell atrophy (Cachexia) in an *in vivo* and *in vitro* rat model of chronic renal failure by activating the ubiquitin-proteasome pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(1): 91-96.
- [90] Iizuka N, Miyamoto K, Hazama S, *et al.* Anticachectic effects of *Coptidis Rhizoma*, an anti-inflammatory herb, on esophageal cancer cells that produce interleukin 6 [J]. *Cancer Lett*, 2000, 158(1): 35-41.
- [91] Li Q, Wu J, Huang J W, *et al.* Paeoniflorin ameliorates skeletal muscle atrophy in chronic kidney disease via AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$ -mediated oxidative stress and mitochondrial dysfunction [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 859723.

- [92] Lin S B, Choe J, Du P, *et al.* The m(6)a methyltransferase METTL3 promotes translation in human cancer cells [J]. *Mol Cell*, 2016, 62(3): 335-345.
- [93] Cui Q, Shi H L, Ye P, *et al.* m6A RNA methylation regulates the self-renewal and tumorigenesis of glioblastoma stem cells [J]. *Cell Rep*, 2017, 18(11): 2622-2634.
- [94] Li Z J, Weng H Y, Su R, *et al.* FTO plays an oncogenic role in acute myeloid leukemia as a N<sup>6</sup>-methyladenosine RNA demethylase [J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(1): 127-141.
- [95] Pan J S, Liu F, Xiao X L, *et al.* METTL3 promotes colorectal carcinoma progression by regulating the m6A-CRB3-Hippo axis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 19.
- [96] 赖巍巍, 毛超, 陶永光. 黄芩苷在表观遗传干预鼻咽癌中的应用及其作用机制 [A] // 中国抗癌协会肿瘤病因学专业委员会. 全国肿瘤流行病学和肿瘤病因学学术会议论文集 [C]. 长沙: 中南大学, 2015: 81-82.
- [97] Zhao Z Y, Zeng J H, Guo Q, *et al.* Berberine suppresses stemness and tumorigenicity of colorectal cancer stem-like cells by inhibiting m6A methylation [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 775418.
- [98] Taniguchi K, Karin M. NF- $\kappa$ B, inflammation, immunity and cancer: Coming of age [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(5): 309-324.
- [99] Vanamee É S, Faustman D L. TNFR2: A novel target for cancer immunotherapy [J]. *Trends Mol Med*, 2017, 23(11): 1037-1046.
- [100] Maeda T, Hiraki M, Jin C N, *et al.* MUC1-C induces PD-L1 and immune evasion in triple-negative breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(1): 205-215.
- [101] Song L J, Zhu S M, Liu C, *et al.* Baicalin triggers apoptosis, inhibits migration, and enhances anti-tumor immunity in colorectal cancer via TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *J Food Biochem*, 2022, 46(3): e13703.
- [102] Luo H, Vong C T, Chen H B, *et al.* Naturally occurring anti-cancer compounds: Shining from Chinese herbal medicine [J]. *Chin Med*, 2019, 14: 48.
- [103] Yu X M, Xu M Y, Li N, *et al.*  $\beta$ -elemene inhibits tumor-promoting effect of M2 macrophages in lung cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 490(2): 514-520.
- [104] 肖玥. 黄芩有效成分对巨噬细胞介导的先天抗肿瘤免疫力的研究 [D]. 西安: 西北大学, 2021.
- [105] Hamanishi J, Mandai M, Matsumura N, *et al.* PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment: Perspectives and issues [J]. *Int J Clin Oncol*, 2016, 21(3): 462-473.
- [106] Topalian S L, Stephen Hodi F, Brahmer J R, *et al.* Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2443-2454.
- [107] 黄瑞斐. 甘草调控肿瘤微环境的作用机制研究 [D]. 西安: 西北大学, 2021.

[责任编辑 王文倩]