

• 综述 •

基于代谢重编程及相关信号途径探讨中药干预结直肠癌的研究进展

王敦方¹, 冯雪¹, 张彩娟¹, 刘海帆², 刘鉴瑶¹, 刘滨¹, 朱琳¹, 孙绮悦¹, 马旭冉³, 杨伟鹏^{1*}

1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700

2. 山西医科大学, 山西 太原 030001

3. 山东中医药大学数字中药重点实验室, 山东 济南 250355

摘要: 结直肠癌作为全球高发的消化道恶性肿瘤, 其发病率占世界排名前列。代谢重编程是结直肠癌的关键特征之一, 涉及糖、脂质、氨基酸代谢的异常重构, 并受磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白、缺氧诱导因子-1 α 、Myc 原癌基因等信号通路精密调控。近年来, 靶向代谢重编程已成为结直肠癌治疗的新兴策略。然而, 化学药单靶点抑制剂面临耐药性等挑战。中医药在干预结直肠癌代谢重编程方面展现出多成分、多靶点的独特优势。在简要概述结直肠癌代谢重编程核心机制的基础上, 重点系统综述了中药有效成分(小檗碱、人参皂苷、汉黄芩素等)及复方制剂(黄芩汤、乌梅丸等)通过调控关键代谢酶与信号通路, 逆转 Warburg 效应、抑制脂肪酸从头合成、干预氨基酸代谢等, 从而抑制结直肠癌进展的作用机制, 为中医药防治结直肠癌提供新的研究思路 and 理论依据。

关键词: 结直肠癌; 糖代谢; 脂肪酸代谢; 氨基酸代谢; 代谢重编程; 代谢通路; 小檗碱; 人参皂苷; 汉黄芩素

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)06-2326-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.06.026

Research progress on traditional Chinese medicine intervention in colorectal cancer based on metabolic reprogramming and related signal pathways

WANG Dunfang¹, FENG Xue¹, ZHANG Caijuan¹, LIU Haifan², LIU Jianyao¹, LIU Bin¹, ZHU Lin¹, SUN Qiyue¹, MA Xuran³, YANG Weipeng¹

1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

2. Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

3. Shandong Key Laboratory of Digital Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

Abstract: Colorectal cancer (CRC) is a highly prevalent malignant tumor of the digestive tract globally, ranking among the top in terms of incidence worldwide. Metabolic reprogramming is a key hallmark of CRC, involving the abnormal remodeling of glucose, lipid, and amino acid metabolism, which is precisely regulated by signaling pathways such as phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin, hypoxia inducible factor-1 α , and c-Myc. In recent years, targeting metabolic reprogramming has emerged as a novel strategy for CRC treatment. However, single-target chemical inhibitors face challenges like drug resistance. Traditional Chinese medicine (TCM) demonstrates unique advantages in intervening in CRC metabolic reprogramming through its multi-component and multi-target characteristics. Based on a brief overview of the core mechanisms of metabolic reprogramming in CRC, this review systematically summarizes the mechanisms by which active TCM components (berberine, ginsenosides, wogonin, etc.) and TCM formulas (Huangqin Decoction, Wumei Wan, etc.) inhibit CRC progression by regulating key metabolic enzymes and

收稿日期: 2025-09-16

基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目(82304835); 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助(ZZ19-XRZ-092); 中国中医科学院科技创新工程重点协同攻关项目(CI2023C054YLL); 国家自然科学基金面上项目(82074328); 山东省自然科学基金青年面上专项类别(ZR2025QC938)

作者简介: 王敦方, 博士, 助理研究员, 从事中药药理学研究。E-mail: wdf122644@126.com

*通信作者: 杨伟鹏, 博士, 研究员, 博士生导师, 从事中药药理学研究。E-mail: wpyang@icmm.ac.cn

signaling pathways, thereby reversing the Warburg effect, inhibiting de novo fatty acid synthesis, and intervening in amino acid metabolism. This article aims to offer new research ideas and a theoretical basis for the prevention and treatment of CRC with TCM.

Key words: colorectal cancer; glucose metabolism; fatty acid metabolism; amino acid metabolism; metabolic reprogramming; metabolic pathway; berberine; ginsenosides; wogonin

结直肠癌是全球高发的消化道恶性肿瘤之一^[1]。伴随现代生活方式及环境的改变,我国结直肠癌发病率呈上升趋势。结肠炎相关结肠癌是其重要亚型^[2],其发生主要源于慢性炎症刺激下细胞增殖调控基因发生突变,导致结肠上皮细胞异常增殖、异型增生乃至癌变^[3-4]。研究发现,代谢异常是肿瘤发生的关键事件,代谢途径重编程是肠道疾病持续进展的核心机制之一^[5]。该重编程表现为肿瘤细胞及其微环境通过重构代谢网络(如糖酵解、氨基酸、脂质及核苷酸代谢),为细胞增殖提供能量并抵御氧化应激^[6-7]。这一过程受致癌基因和抑癌基因调控。同时,特定的代谢途径变化也可能影响肿瘤起始及腺瘤-癌序列的进展^[3,8]。大量基础研究表明,中药有效成分及其复方能够有效抑制结直肠癌的进展^[9-11],其作用机制可能与调控代谢重编程有关。本文系统综述了代谢重编程在结直肠癌发生发展中的机制,并重点总结中药活性成分及复方通过调控代谢重编程途径所发挥的抗癌作用,为中医药治疗结直肠癌提供新的视角与参考。

1 结直肠癌代谢重编程的特征与发生机制

结直肠癌细胞通过糖、脂、氨基酸代谢重编程驱动进展,此过程由多条分子信号通路精密调控,并与肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)相互作用,形成复杂的代谢网络。

1.1 代谢重编程参与结直肠癌疾病进展

在糖代谢中,结直肠癌细胞普遍存在 Warburg 效应,即有氧条件下仍优先进行糖酵解。糖酵解单位时间内生成三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的速率可比氧化磷酸化高 1 000 倍以上,从而能够迅速满足能量需求^[12]。此外,糖酵解过程中产生的大量中间产物可为生物大分子(如核酸、脂质等)的合成提供前体,进一步促使该代谢途径在多种肿瘤细胞中占据主导地位^[13]。在结直肠癌中,有氧糖酵解受多个关键分子协同驱动。己糖激酶 2(hexokinase 2, HK2)催化糖酵解起始步骤,其高表达与结直肠癌不良预后相关^[14]。丙酮酸激酶 M2(pyruvate kinase M2, PKM2)催化糖酵解最终步骤,增强糖酵解通量并抑制线粒体氧化磷酸化^[15]。葡萄

糖转运蛋白 1(glucose transporter 1, GLUT1)负责葡萄糖摄取,是维持细胞能量供应的关键^[16]。乳酸脱氢酶 A(lactate dehydrogenase A, LDHA)则催化丙酮酸转化为乳酸,其表达水平与肿瘤分期呈正相关^[17-18]。抑制这些限速酶/转运蛋白的表达可有效延缓结直肠癌进程,凸显其作为治疗靶点的重要性。

肿瘤细胞主要通过糖酵解途径快速生成 ATP 以支持其生长,同时依赖脂肪酸从头合成途径为细胞增殖提供能量。与正常细胞不同,肿瘤中约 90% 的脂质来源于此途径,所生成的脂肪酸主要用于构建细胞增殖所必需的膜结构^[19]。脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)是该过程的关键限速酶,它催化乙酰辅酶 A 和丙二酰辅酶 A 合成长链脂肪酸。值得注意的是, FASN 上调是肿瘤发生的早期事件,在癌前病变中即可观察到其表达显著升高,并在结直肠癌、胃癌、乳腺癌等肿瘤中持续高表达,而在绝大多数正常组织中表达水平很低^[20]。在氨基酸代谢中,增殖细胞(尤其肿瘤细胞)对谷氨酰胺存在强烈的代谢依赖,也是肿瘤细胞消耗最多的氨基酸^[21]。谷氨酰胺酶(glutaminase, GLS)催化谷氨酰胺分解,为三羧酸循环回补碳氮源,并维持氧化还原稳态^[21-22]。单细胞技术分析证明,相比其他氨基酸,亮氨酸在肿瘤浸润 B 细胞内呈现高富集现象;在化学诱导和原位肿瘤 2 种结直肠癌小鼠模型中,高亮氨酸饮食使肿瘤局部产生更多的高表达亮氨酸 tRNA 合成酶 2 的 B 细胞新亚群,促进肿瘤进展^[23]。RNA 测序数据表明,精氨酸剥夺通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)-p53-p21 通路诱导结直肠癌细胞的增殖进入可逆的静止状态,使结直肠癌细胞更易受铁死亡的影响^[24]。上述研究表明,代谢重编程通过有氧糖酵解、脂肪酸从头合成及特定氨基酸代谢途径的重构,协同满足结直肠癌细胞的增殖能量需求、生物合成原料供给及免疫微环境调控,从而驱动结直肠癌进展。

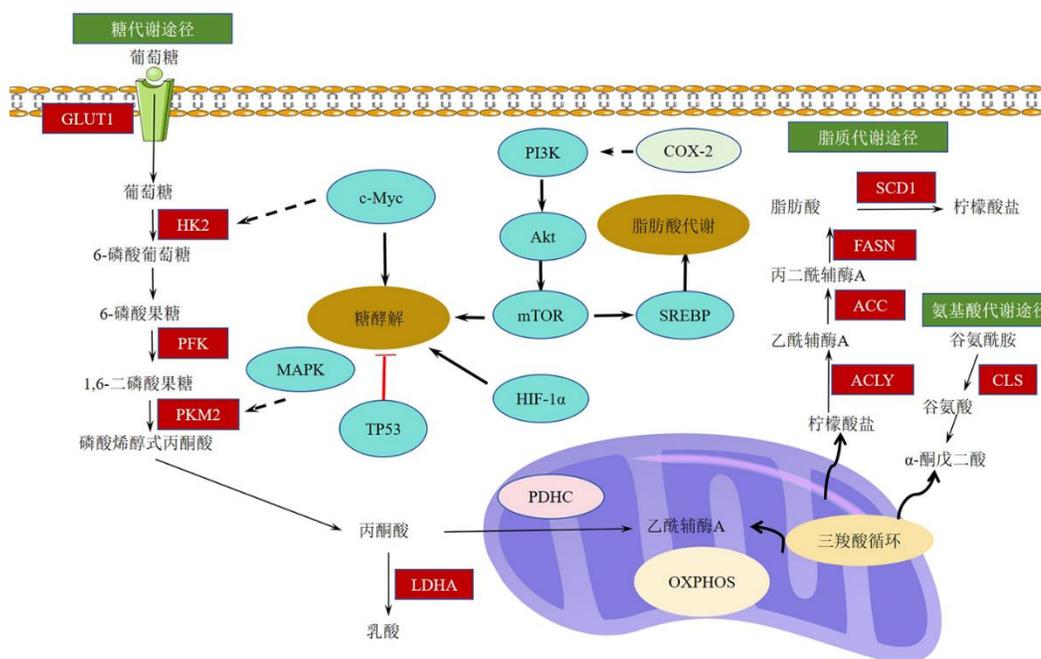
1.2 介导结直肠癌代谢重编程发生的关键通路

结直肠癌的代谢重编程受多条信号通路精密调控。磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase,

PI3K)/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) 通路不仅通过上调 HK2、PKM2 和 LDHA 等关键酶促进有氧糖酵解, 还能通过激活甾醇调节元件结合蛋白-1 (sterol regulatory element-binding protein-1, SREBP-1) 转录因子促进脂肪酸从头合成, 并驱动谷氨酰胺代谢为三羧酸循环回补中间产物, 从多维度支持肿瘤生长^[25-28]。缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 在肿瘤缺氧微环境中被稳定激活, 可诱导 GLUT1、LDHA 等糖酵解相关基因及 FASN 的表达, 协调糖脂代谢重编程^[29-30]。Myc 原癌基因 (cancer-Myc, c-Myc) 作为关键转录因子, 在 70%~80% 的结直肠癌中异常高表达, 能直接驱动 HK2 等糖酵解基因转录, 促进肿瘤恶性进展^[31-32], 同时调控谷胱甘肽代谢和脂肪酸合成, 并通过负调控 miR-149 促进化疗耐药^[33-35]。

此外, 其他信号通路也发挥着重要调节作用: 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)/细胞外调节蛋白激酶通路通过磷酸化 PKM2、磷酸甘油酸激酶 1 等代谢酶促进糖酵解, 并通过激活磷酸核糖甲酰甘氨酸合成酶增强嘌呤核苷酸合成^[36-39]; 肿瘤蛋白 53 (tumor protein 53, TP53) 作为重要肿瘤抑制因子, 通过抑制 GLUT3 表达和促进磷酸果糖激酶降解来阻遏 Warburg 效应^[40-41]; AMPK 根据营养状态对代谢进行双向调节, 既可在能量充足时促进葡萄糖摄取, 又能在营养匮乏时诱导细胞周期阻滞^[42-44]; 环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)/前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 通路则通过激活肾素-血管紧张素系统/MAPK 和 PI3K/Akt 信号促进肿瘤细胞增殖和脂代谢重编程^[45-46]。

结直肠癌相关的代谢重编程途径见图 1。



SCD1-硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1; ACC-乙酰辅酶 A 羧化酶; ACLY-ATP 柠檬酸裂解酶; PFK-磷酸果糖激酶; TP53-肿瘤蛋白 53; PEP-磷酸烯醇式丙酮酸; PDHC-丙酮酸脱氢酶复合体; OXPHOS-氧化磷酸化。

SCD1-stearoyl-CoA desaturase 1; ACC-acetyl-CoA carboxylase; ACLY-ATP-citrate lyase; PFK-phosphofructokinase; TP53-tumor protein 53; PEP-phosphoenolpyruvate; PDHC-pyruvate dehydrogenase complex; OXPHOS-oxidative phosphorylation.

图 1 结直肠癌相关的代谢重编程途径

Fig. 1 Metabolic reprogramming pathways associated with colorectal cancer

1.3 TME 对代谢重编程的塑造

慢性炎症与 TME 相互作用可促进脂质、糖和氨基酸代谢的异常, 推动细胞从稳态向肿瘤型代谢模式转变^[46-48]。这些代谢改变不仅影响能量供应, 还参与免疫逃逸、血管生成及关键信号通路激活,

进一步促进结直肠癌进展^[49-50]。癌症相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAFs) 在 TME 中会发生“逆 Warburg 效应”, 即便在氧气充足时也进行糖酵解, 大量产生乳酸^[51]。这些乳酸一方面为癌细胞提供了高效的氧化代谢底物, 另一方面导致

TME 酸化, 直接抑制细胞毒性 T 细胞等功能, 并激活如 Janus 激酶/信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 等促癌信号通路。同时, TME 中还存在激烈的代谢物竞争, 如癌细胞可通过高表达溶质载体家族 44 成员 1, 强力夺取微环境中的胆碱, 导致肿瘤相关巨噬细胞因胆碱匮乏而抑制其免疫激活通路, 从而被迫向免疫抑制性的 M2 表型极化, 进一步压制抗肿瘤免疫^[52-53]。此外, 源自肠道菌群的代谢物, 如短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs) 和次级胆汁酸, 能够通过循环系统影响肿瘤局部, 作为信号分子直接调控宿主的代谢酶活性、表观遗传状态及 PI3K/Akt、Wnt 等关键通路, 从而系统性地参与构建代谢-免疫-炎症互作的复杂网络。临床研究发现, 共生梭菌 *Clostridium symbiosum* 通过产生支链氨基酸增强宿主胆固醇合成, 进而激活 mTORC1 信号通路, 从而促进结直肠癌的发生和发展^[54]。由此, 结直肠癌的代谢重编程是一个高度网络化的过程, 其复杂性不仅源于糖、脂、氨基酸等代谢通路的各自异常, 更在于关键信号通路间的交叉调控及其 TME 的深度互作。

2 基于代谢重编程的结直肠癌干预策略及中医药优势

2.1 化学药靶向代谢重编程的策略与局限

针对结直肠癌的代谢重编程, 化学药研发主要聚焦于靶向关键代谢酶的抑制剂。如靶向 LDHA 的化合物 FX-11^[55-56]、抑制 FASN 的 TVB-2640^[57] 及靶向 GLS 的 CB-839 等^[58], 均在临床前研究中显示出抗肿瘤潜力。然而, 这些单靶点抑制剂在临床试验中常面临疗效有限或易产生耐药性的问题^[59]。其根源在于肿瘤代谢网络具有高度的冗余性和代偿能力, 当某一通路被抑制时, 其他通路可被激活以维持肿瘤存活。此外, 代谢抑制剂也可能对正常组织, 特别是高代谢活性的器官 (如肝脏) 产生毒性。

2.2 中医药干预的独特优势

与化学药单靶点策略不同, 中医药干预结直肠癌代谢重编程具有多成分、多靶点、整体调节的独特优势。中药复方及有效成分能够同时作用于糖代谢、脂代谢、氨基酸代谢等环节的不同靶点, 通过网络化调控, 更有效地逆转代谢重编程, 且可能减少耐药性的发生。如一个复方 (如黄芩汤) 可同时调节氨基酸代谢稳态并抑制下游 PI3K/Akt/mTOR

通路^[60]。这种多途径协同作用的特点, 使中医药在调控复杂的肿瘤代谢网络中展现出广阔前景。

3 中医药调控代谢重编程治疗结直肠癌的研究

结直肠癌在中医理论中归属“肠覃”“肠积”范畴, 其核心病机在于阴阳失衡引发的痰浊、湿阻、血瘀及正虚^[61]。“阳虚阴结”被视为关键病理基础, 符合“阴瘤”辨证体系^[62]。从物质-能量转化视角看, 有形物质属阴, 机体功能活动属阳, 阴阳消长本质上是物质能量互化的辩证统一过程^[63]。肿瘤细胞代谢重编程过程中 ATP 生成减少却大量积累生物合成原料, 同时形成促增殖的酸性微环境, 恰与“阳不化气, 阴聚成形”的病机高度契合^[64-65]。中医药干预结直肠癌以“扶正解毒”为总则, 通过健脾益气、脾肾双调、化痰祛湿、活血化瘀等治法, 多途径调控代谢重编程进程, 从而阻断结直肠癌疾病进展。

3.1 中药有效成分

3.1.1 生物碱类

小檗碱作为一种天然异喹啉类生物碱, 广泛存在于黄连、黄柏等植物中, 近年来其干预代谢重编程抑制结直肠癌的作用机制被逐步揭示。在糖酵解调控方面, 小檗碱可显著抑制高糖诱导的结直肠癌细胞增殖, 通过下调 GLUT1、HK2、LDHA 等关键糖酵解酶的活性, 降低乳酸生成, 从而削弱肿瘤细胞的 Warburg 效应, 诱导能量应激性凋亡。小檗碱还能剂量相关性地抑制 SREBP-1c 和 SREBP 断裂激活蛋白的表达, 阻断糖诱导的脂质合成^[66-67]。代谢组学分析显示, 小檗碱可调节 APC^{min/+}小鼠血清中的精氨酸生物合成途径, 下调精氨酸酶 1、一氧化氮合酶 2 等基因表达, 通过剥夺肿瘤所需的氨基酸供应抑制结直肠癌变^[68]。Liu 等^[69]研究表明, 小檗碱可抑制花生四烯酸代谢途径 COX-2/PGE₂ 信号的表达, 进而抑制大肠癌细胞的侵袭与转移。小檗碱还可以增加 SCFAs 浓度, 通过提高抗肿瘤免疫应答, 防止结直肠癌免疫逃逸和逆转糖代谢, 抑制结直肠癌的病理进展^[70]。此外, 陆佳^[71]研究揭示, 钩藤碱可有效结合丙酮酸脱氢酶激酶 (pyruvate dehydrogenase kinase, PDHK) 并抑制其在肿瘤细胞中的活性, 进而阻断糖酵解、增强线粒体氧化代谢, 最终诱导细胞凋亡, 抑制结直肠癌的转移。关黄柏中的木兰碱能够干扰肿瘤的糖酵解过程, 刘璨等^[72]用木兰碱处理人结直肠癌 SW480 细胞后, 发现葡萄糖摄取量和乳酸产生量降低, 使酸中毒和 TME 的酸化程度减轻, 从而抑制癌细胞的生长和扩散。

3.1.2 皂苷类 皂苷类化合物是广泛存在于五加科植物中的活性成分, 人参皂苷衍生物 AD-1 可通过激活 AMPK 并抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 显著下调人结肠癌 HT-29 细胞中糖酵解关键酶 GLUT1、PKM2 和 LDHA 的表达, 同时抑制 HIF-1 α 和 c-Myc 等转录因子, 从而减少葡萄糖摄取和乳酸生成, 最终抑制细胞增殖并诱导凋亡^[73]。类似地, 白头翁皂苷 A 也被证实能抑制 SW480 细胞的糖酵解通量, 其机制同样涉及 HIF-1 α 的抑制^[74]。空间代谢组学分析证实, 白头翁皂苷 B4 能显著降低结肠肿瘤组织中脂肪酸衍生物、肉碱及磷脂的含量^[75]。绞股蓝皂苷 LI 则通过靶向抑制肉毒碱棕榈酰基转移酶 1B 活性, 导致活性氧堆积和脂肪酸氧化障碍, 最终诱导癌细胞凋亡^[76]。 α -常春藤皂苷通过抑制 SLC7A5 减少谷氨酰胺摄取, 干扰谷胱甘肽合成和核苷酸生物合成, 从而阻断肠上皮细胞的恶性转化^[77]。

3.1.3 黄酮类 汉黄芩素和千层纸素 A 是源自黄芩的黄酮类化合物, 具有抗炎、抗氧化与抗肿瘤活性。研究表明, 汉黄芩素在体外可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路, 下调 HIF-1 α 表达和糖酵解, 以剂量相关性降低 HK2、PDHK1、LDHA 等糖酵解相关蛋白水平, 并减少葡萄糖摄取和乳酸生成^[78]。千层纸素 A 则通过抑制 HIF-1 α , 降低细胞内脂肪酸含量、促进脂肪酸氧化, 同时抑制 β -连环蛋白 (β -catenin) 核转位和 Wnt 通路, 诱导 G₂/M 期细胞周期阻滞, 从而抑制结直肠癌进展。动物实验证实该成分可显著延缓高脂饮食诱导的结直肠癌发生^[30]。此外, 千层纸素 A 还能特异性结合并抑制转酮醇酶, 干扰非氧化磷酸戊糖途径, 从而削减核苷酸合成的关键原料核糖-5-磷酸^[79]。在 APC^{min/+} 自发性结直肠癌小鼠中, 山柰酚通过增加肝脏中细胞色素 P450 家族 27 亚家族 A 成员 1 (cytochrome P450 family 27 subfamily A member 1, CYP27A1) 和 CYP8B1 的蛋白水平, 逆转胆汁酸水平的降低; 同时上调胆汁酸盐输出泵蛋白的表达并促进胆汁酸的肝脏外排, 从而调节胆汁酸稳态, 增加法尼醇 X 受体蛋白表达, 并抑制 Wnt/ β -catenin 通路的激活^[80]。槲皮素经肠道菌群代谢产生 3,4-二羟基苯乙酸, 其通过激活 CD8⁺ T 细胞中的核因子 E2 相关因子 2 信号, 促进线粒体自噬、增强线粒体功能, 从而提升免疫细胞的抗肿瘤能力, 为从 TME 代谢角度干预结直肠癌提供了新视角^[81]。

3.1.4 萜类 穿心莲内酯为二萜类化合物, 是穿心莲的一种主要活性成分, 具有抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗病毒、抗糖尿病、抗骨质疏松、抗肥胖、抗生育、保护心血管、保护神经等作用^[82]。肿瘤细胞的放射抵抗与其糖酵解有密切关系^[83], 研究发现穿心莲内酯能够显著抑制人结直肠癌 HCT-116 细胞中糖酵解相关蛋白 PFK1、GLUT1 和 HK2 的表达, 降低细胞产生 ATP 和乳酸的能力, 抑制其糖酵解活性, 并增强细胞的放射敏感性^[84]。雷公藤甲素是一种具有多种生物活性的天然产物, 来源于雷公藤的根, 研究表明其具有抗氧化、抗类风湿、抗老年性痴呆症、抗癌等功效。雷公藤甲素的抗结直肠癌作用可能依赖于其对支链氨基酸代谢紊乱、丝氨酸/甘氨酸/甲硫氨酸的生物合成及酮体代谢紊乱的纠正作用^[85]。

3.1.5 酚类 6-姜酮酚是从生姜中提取的一种酚类化合物, 具有抗氧化、抗炎、调节血糖血脂和神经保护等生物活性^[86]。研究显示, 其可通过抑制信号传导及转录激活蛋白 STAT3 的活性, 下调其下游靶基因 HK2 的表达, 从而抑制结直肠癌细胞的糖酵解过程^[87]。黄腐酚在体内、外均可抑制结直肠癌细胞生长, 促进细胞色素 C 的释放并激活内源性凋亡途径, 通过下调 HK2 和糖酵解对结直肠癌具有显著的抗肿瘤作用^[88]。姜黄素可以通过降低鸟氨酸脱羧酶的表达来抑制精胺和亚精胺的生物合成, 从而降低结直肠癌 SW620/Ad300 细胞的抗氧化应激和 P-糖蛋白转运体活性^[89-90]。白藜芦醇是一种源自于藜芦、虎杖等中药的单体成分, 有研究证实其能够改变肠道微生物组, 促进正丁酸和异丁酸生成, 从而调节 T 细胞免疫反应, 通过抑制慢性炎症和增强免疫耐受来发挥抗癌作用^[91]。

3.1.6 多糖类 除生物碱、黄酮、萜类及酚类等成分外, 中药多糖作为一类来源广泛、可生物降解且具有多种生物活性的生物大分子, 因其多靶点、多途径作用及不良反应小等优势, 正日益广泛地被应用于抗肿瘤治疗。研究显示, 铁皮石斛多糖可通过诱导活性氧积累和降低线粒体膜电位, 抑制 ATP 产生, 并激活 AMPK/mTOR 自噬通路, 从而有效抑制小鼠结肠癌 CT26 细胞增殖^[92]。广叶绣球菌多糖则通过降低促炎因子表达, 调节磷脂酰胆碱、色氨酸等多种代谢产物的丰度, 改善结直肠癌小鼠的代谢紊乱^[93]。紫锥菊多糖作为阿拉伯半乳糖, 经内吞作用进入巨噬细胞, 抑制 OXPHOS 并促进糖酵解, 驱动 M1 型极化, 增加 γ 干扰素和 F4/80 阳性细胞

数量,从而增强抗肿瘤免疫^[94]。虎眼万年青多糖能够通过提高 SCFAs 水平,抑制 STAT3 信号通路及 *c-Myc*、*Cyclin D1* 等基因的表达,降低肿瘤细胞增殖能力^[95]。

3.2 中药复方制剂

黄芩汤源自《伤寒论》,由黄芩、芍药、甘草和大枣组成,具有清热止痢、和中止痛之效,传统用于湿热下痢,现代临床常用于炎症性肠病及结直肠癌的辅助治疗,疗效确切^[96]。动物实验表明,黄芩汤在结肠癌变过程中能够显著降低结直肠癌小鼠结肠组织中包括谷氨酸、谷氨酰胺、精氨酸和异亮氨酸在内的特定氨基酸的表达水平并抑制下游活化的 PI3K/Akt/mTOR 通路。系统证实了黄芩汤能够通过维持结肠癌变过程中氨基酸代谢稳态和调节其下游 PI3K/Akt/mTOR 通路,从而维持增殖和凋亡之间的平衡,进而干扰小鼠结肠炎癌转化的发生和发展^[60]。另有研究证明,黄芩汤可增加肠道菌群中毛螺菌科、厚壁菌门、梭菌门和梭菌门的丰度,减少卵囊菌门的丰度,以此调节次级胆汁酸代谢途径来抑制脱氧胆酸诱发的小鼠结直肠癌^[97]。乌梅丸出自《伤寒论·蛔厥病脉证并治》,方中酸、苦、辛、甘并用,寒热互调,具有调和阴阳、攻补兼施之效,历来用于治疗寒热错杂、虚实夹杂的肠道疾病。现代研究表明,乌梅丸在调节肠道炎症、缓解氧化应激、改善免疫应答及促进黏膜修复等方面具有多重作用^[98-99]。研究证明,乌梅丸通过同步调控 SREBP-1/FASN/SCD1 通路,减少膜脂重塑及异常信号激活,抑制 TME 重要组成成分 CAFs 代谢活化,从而减少其对肿瘤细胞的代谢供能支持。提示乌梅丸通过抑制脂肪酸代谢重编程并改善 TME 的代谢互作,从而发挥综合抗肿瘤效应^[100]。四神丸是治疗“五更泻”的经典名方,最早见于《陈氏小儿痘疹方论》,后世广泛用于脾肾虚证结肠炎。临床研究显示,四神丸可有效延缓结肠癌进程、并用于改善大肠癌围手术期的预后^[101-102]。四神丸能够抑制结肠癌细胞糖酵解,其作用机制与抑制 m⁶A RNA 甲基化,进而下调 GLUT1 及细胞内 HK、PFK 等有氧糖酵解相关酶的活性有关^[103]。四君子汤由党参、白术、茯苓和甘草组成,具有益气健脾之效,研究表明四君子汤可通过纠正小承气汤所致的胃肠功能紊乱,促进糖吸收,提供机体自主活动的物质基础能源^[104]。消痰通腑方组方包括制半夏、制南星、制大黄、炒枳实壳、鸡内金、陈皮和炙甘草等,临床用于消化

道肿瘤治疗显示出良好疗效,有助于改善患者生存质量并延长其生存期。研究发现,消痰通腑方能有效降低花生四烯酸代谢相关调控酶磷脂酶 A2、COX-2 的表达水平,进而降低 SW480 细胞的增殖与迁移能力,延缓结直肠癌的进展^[105]。固正消癌方由白花蛇舌草、茯苓、麦冬、半枝莲、太子参、山药、黄芪、山慈菇、莪术、白术等组成,具有养阴益气、固正消癌之功。临床试验显示该方具有显著的抗肿瘤效果,并明显提高患者生活质量。细胞实验表明,固正消癌方可以通过抑制 HIF-1 α 及 HK2 过表达,从糖代谢途径减少结肠癌细胞的能量来源,改善其周围的微酸环境,下调相关蛋白等方面起到抗肿瘤作用^[106]。仙连解毒汤是临床上长期治疗结直肠癌的一种汤剂,由仙鹤草、黄连、苦参、莪术、三棱、姜黄等组成。在结直肠癌动物模型中,其增加益生菌和丁酸、异戊酸等 SCFAs,降低致病菌 *Turicibacter* 丰度,同时纠正鞘脂和甘油磷脂代谢紊乱。仙连解毒汤联合代谢-菌群共调控抑制 β -catenin/COX-2 通路,减少结肠炎症与肿瘤负荷^[107]。片仔癀具有清热解毒、消肿止痛的功效,其已知主要成分包括三七、牛黄、蛇胆和麝香等,含有人参皂苷、牛磺胆酸等活性组分。片仔癀临床常用于急慢性肝炎、溃疡、结直肠癌及肝癌的治疗。研究显示,在氧化偶氮甲烷联合葡聚糖硫酸钠诱导的结直肠癌模型小鼠中,片仔癀可通过调节 PI3K/Akt 信号通路减轻肠道炎症,并上调包括初级胆汁酸、牛磺胆酸和胆酸在内的微生物代谢物,纠正免疫-代谢紊乱,减少致癌途径抑制结直肠癌的发展^[108]。

4 结语与展望

在结直肠癌发生发展中,癌细胞通过重塑葡萄糖代谢、脂质代谢、氨基酸代谢及核苷酸代谢的网络化进程,动态调节 TME 并诱导促癌基因表达,满足其恶性增殖的能量与物质需求。这种代谢重构涉及 Warburg 效应增强、脂肪酸从头合成激活及谷氨酰胺成瘾等特征性事件,构成结直肠癌靶向治疗的新方向。中医药干预结直肠癌代谢重编程展现出了独特优势。基础研究表明,中药活性成分及复方制剂可靶向糖代谢与氨基酸代谢的关键节点,有效抑制癌细胞增殖/侵袭并诱导凋亡,为临床提供新思路。值得注意的是,中医药的多组分特性使其具备同时调控多条代谢通路的潜力,凸显调节优势。然而,目前中医药调控能量代谢途径抑制结直肠癌的发生发展仍存在不足。(1)在靶点选择上存在失衡,

现有成果过度集中于糖代谢途径的干预,对脂质代谢(如脂肪酸从头合成)、支链氨基酸分解代谢及核苷酸代谢(补救途径)等关键环节的关注则显不足,而这些通路在肿瘤细胞的快速增殖和生存中扮演着关键角色。(2)针对具有明确抗肿瘤活性的中药单体(如雷公藤红素、吴茱萸碱等)的能量代谢相关研究有限,其调控结直肠癌肿瘤细胞代谢重编程的具体机制尚未被系统阐明,限制了其作为代谢干预药物的潜力开发。(3)临床转化环节薄弱,虽然基于临床经验形成的复方中药在调控能量代谢、改善结直肠癌进展方面显示出一定效果,但支撑其作用的大部分单体成分研究目前仍多停留在体外细胞或动物实验阶段,亟需严格的临床研究进行验证和效能评估。(4)机制解析薄弱,代谢通路间的串扰使复方多靶点协同效应难以量化,缺乏代谢组学驱动的网络药理学验证。未来可以侧重探究中药对脂肪酸 β 氧化、核苷酸合成限速酶的干预效应,并整合空间代谢组学与单细胞测序技术,解析复方在TME中的代谢-表观遗传调控效应,以期进一步明确中医药靶向干预结直肠癌的作用机制,为结直肠癌的治疗提供新视角及新思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 季双双, 龙思丹, 杨洋, 等. 结直肠“正常黏膜-腺瘤-腺癌”序列转化的靶向基因筛选及防治中药预测 [J]. 中草药, 2025, 56(3): 933-946.
- [2] Angelou A, Andreatos N, Antoniou E, *et al.* A novel modification of the AOM/DSS model for inducing intestinal adenomas in mice [J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(6): 3467-3470.
- [3] Bensard C L, Wisidagama D R, Olson K A, *et al.* Regulation of tumor initiation by the mitochondrial pyruvate carrier [J]. *Cell Metab*, 2020, 31(2): 284-300.
- [4] Dekker E, Tanis P J, Vleugels J L A, *et al.* Colorectal cancer [J]. *Lancet*, 2019, 394(10207): 1467-1480.
- [5] Chaves-Perez A, Millman S E, Janaki-Raman S, *et al.* Metabolic adaptations direct cell fate during tissue regeneration [J]. *Nature*, 2025, 643(8071): 468-477.
- [6] Tarrado-Castellarnau M, Foguet C, Tarragó-Celada J, *et al.* Glutaminase as a metabolic target of choice to counter acquired resistance to Palbociclib by colorectal cancer cells [J]. *Oncogene*, 2025, 44(36): 3386-3406.
- [7] Zhao X H, Li K, Chen M Y, *et al.* Metabolic codependencies in the tumor microenvironment and gastric cancer: Difficulties and opportunities [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 162: 114601.
- [8] Wu Z D, Zuo M L, Zeng L, *et al.* OMA1 reprograms metabolism under hypoxia to promote colorectal cancer development [J]. *EMBO Rep*, 2021, 22(1): e50827.
- [9] 李若男, 陈喜, 赵李娜, 等. 基于网络药理学吴茱萸治疗结直肠癌作用机制探讨及实验验证 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(1): 38-45.
- [10] 张璐, 李波旺, 张玉丽, 等. 基于网络药理学与实验验证的薏苡附子败酱散抗小鼠自发性结直肠癌肿瘤作用机制研究 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(4): 887-898.
- [11] 孙清秀, 蒲凤华. β -榄香烯治疗结直肠癌作用机制研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2024, 39(5): 1354-1359.
- [12] Kooshan Z, Cárdenas-Piedra L, Clements J, *et al.* Glycolysis, the sweet appetite of the tumor microenvironment [J]. *Cancer Lett*, 2024, 600: 217156.
- [13] Ganapathy-Kanniappan S, Geschwind J H. Tumor glycolysis as a target for cancer therapy: Progress and prospects [J]. *Mol Cancer*, 2013, 12: 152.
- [14] Wu J Y, Hu L R, Wu F P, *et al.* Poor prognosis of hexokinase 2 overexpression in solid tumors of digestive system: A Meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(19): 32332-32344.
- [15] Israelsen W J, Vander Heiden M G. Pyruvate kinase: Function, regulation and role in cancer [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2015, 43: 43-51.
- [16] Wang J Y, Zhu M X, Zhu J H, *et al.* HES1 promotes aerobic glycolysis and cancer progression of colorectal cancer via IGF2BP2-mediated GLUT1 m⁶A modification [J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 411.
- [17] Amann T, Maegdefrau U, Hartmann A, *et al.* GLUT1 expression is increased in hepatocellular carcinoma and promotes tumorigenesis [J]. *Am J Pathol*, 2009, 174(4): 1544-1552.
- [18] Chen C, Zhu Y H, Huang J N. Clinical evaluation of potential usefulness of serum lactate dehydrogenase level in follow-up of small cell lung cancer [J]. *J Cancer Res Ther*, 2018, 14(Suppl): S336-S340.
- [19] Alberghina L. The Warburg effect explained: Integration of enhanced glycolysis with heterogeneous mitochondria to promote cancer cell proliferation [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21): 15787.
- [20] Mazzarelli P, Pucci S, Bonanno E, *et al.* Carnitine palmitoyltransferase I in human carcinomas: A novel role in histone deacetylation? [J]. *Cancer Biol Ther*, 2007, 6(10): 1606-1613.
- [21] Jain M, Nilsson R, Sharma S, *et al.* Metabolite profiling identifies a key role for glycine in rapid cancer cell proliferation [J]. *Science*, 2012, 336(6084): 1040-1044.

- [22] Luengo A, Gui D Y, Vander Heiden M G. Targeting metabolism for cancer therapy [J]. *Cell Chem Biol*, 2017, 24(9): 1161-1180.
- [23] Wang Z Q, Lu Z, Lin S L, et al. Leucine-tRNA-synthase-2-expressing B cells contribute to colorectal cancer immunoevasion [J]. *Immunity*, 2022, 55(9): 1748.
- [24] Lin Y Y, Zhang Y H, Huang T Z, et al. Arginine deprivation induces quiescence and confers vulnerability to ferroptosis in colorectal cancer [J]. *Cancer Res*, 2025, 85(9): 1663-1679.
- [25] Pang B R, Wu H. Metabolic reprogramming in colorectal cancer: A review of aerobic glycolysis and its therapeutic implications for targeted treatment strategies [J]. *Cell Death Discov*, 2025, 11(1): 321.
- [26] Qin R, Fan X R, Huang Y, et al. Role of glucose metabolic reprogramming in colorectal cancer progression and drug resistance [J]. *Transl Oncol*, 2024, 50: 102156.
- [27] Li M Z, Wu X, Pan Y W, et al. mTORC2-Akt signaling to PFKFB2 activates glycolysis that enhances stemness and tumorigenicity of intestinal epithelial cells [J]. *FASEB J*, 2024, 38(5): e23532.
- [28] Zheng Y N, Lou S Y, Lu J, et al. Selective PI3K δ inhibitor TYM-3-98 suppresses Akt/mTOR/SREBP1-mediated lipogenesis and promotes ferroptosis in KRAS-mutant colorectal cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(7): 474.
- [29] Pan G T, Zhang P, Chen A Y, et al. Aerobic glycolysis in colon cancer is repressed by naringin via the HIF1A pathway [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2023, 24(3): 221-231.
- [30] Ni T, He Z H, Dai Y Y, et al. Oroxylin A suppresses the development and growth of colorectal cancer through reprogram of HIF1 α -modulated fatty acid metabolism [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(6): e2865.
- [31] Zhao L Q, Yu N Y, Zhai Y J, et al. The ubiquitin-like protein UBTD1 promotes colorectal cancer progression by stabilizing c-Myc to upregulate glycolysis [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(7): 502.
- [32] McLeod H L, Murray G I. Tumour markers of prognosis in colorectal cancer [J]. *Br J Cancer*, 1999, 79(2): 191-203.
- [33] Lee Y J, Han Y J, Oh J J, et al. OTOP3 functions as an oncogenic regulator of ferroptosis-mediated colorectal cancer progression [J]. *Genes Genomics*, 2025, 47(8): 911-922.
- [34] 张晓莉. 谷糠多酚通过c-Myc/miR-149/Akt调控鞘糖脂代谢逆转结肠癌耐药的分子机制 [D]. 太原: 山西大学, 2021.
- [35] 张兵, 李恒, 吴安皓, 等. miR-149 与肿瘤关系的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(15): 2776-2779.
- [36] Martin-Vega A, Cobb M H. ERK1/2-MAPK signaling: Metabolic, organellar, and cytoskeletal interactions [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2025, 95: 102526.
- [37] Yang W W, Zheng Y H, Xia Y, et al. ERK1/2-dependent phosphorylation and nuclear translocation of PKM2 promotes the Warburg effect [J]. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(12): 1295-1304.
- [38] Liu H, Chen X T, Wang P F, et al. PRMT1-mediated PGK1 arginine methylation promotes colorectal cancer glycolysis and tumorigenesis [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(2): 170.
- [39] Qiu X X, Wang A, Wang J H, et al. Mitochondrial metabolic reprogramming in colorectal cancer: Mechanisms of resistance and future clinical interventions [J]. *Cell Death Discov*, 2025, 11(1): 375.
- [40] Hou Y C, Zhang X T, Yao H, et al. METTL14 modulates glycolysis to inhibit colorectal tumorigenesis in p53-wild-type cells [J]. *EMBO Rep*, 2023, 24(4): e56325.
- [41] Huang Y D, Xiong C, Wang C M, et al. p53-responsive CMBL reprograms glucose metabolism and suppresses cancer development by destabilizing phosphofructokinase PFKP [J]. *Cell Rep*, 2023, 42(11): 113426.
- [42] Wang X Y, Li Y Y, Li Y, et al. AMPK-dependent Parkin activation suppresses macrophage antigen presentation to promote tumor progression [J]. *Sci Adv*, 2025, 11(12): eadn8402.
- [43] Rao X S, Cong X X, Gao X K, et al. AMPK-mediated phosphorylation enhances the auto-inhibition of TBC1D17 to promote Rab5-dependent glucose uptake [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(12): 3214-3234.
- [44] Dai W X, Xu Y, Mo S B, et al. GLUT3 induced by AMPK/CREB1 axis is key for withstanding energy stress and augments the efficacy of current colorectal cancer therapies [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 177.
- [45] Pham H, Eibl G, Vincenti R, et al. 15-Hydroxyprostaglandin dehydrogenase suppresses K-RasV12-dependent tumor formation in Nu/Nu mice [J]. *Mol Carcinog*, 2008, 47(6): 466-477.
- [46] 聂芳, 赵贤元, 余跃天, 等. PPAR α /COX-2/PGE₂ 通路在人结肠癌耐药细胞中的作用研究 [J]. *现代消化及介入诊疗*, 2015, 20(6): 586-591.
- [47] 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.
- [48] Mao Y X, Xia Z Y, Xia W J, et al. Metabolic reprogramming, sensing, and cancer therapy [J]. *Cell Rep*,

- 2024, 43(12): 115064.
- [49] Nicolini A, Ferrari P. Involvement of tumor immune microenvironment metabolic reprogramming in colorectal cancer progression, immune escape, and response to immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1353787.
- [50] Liu Y, Wu Z F, Li Y K, et al. Metabolic reprogramming and interventions in angiogenesis [J]. *J Adv Res*, 2025, 70: 323-338.
- [51] Li Y, He C, Shen A N, et al. pH of microenvironment directly modulates the phenotype and function of cancer-associated fibroblasts [J]. *ACS Omega*, 2025, 10(4): 3937-3943.
- [52] Wang R, Li W M, Lv Y Q, et al. Colorectal cancer cells-derived exosomal PIK3CA mutation DNA promotes tumor metastasis by activating fibroblast and affecting tumor metastatic microenvironment [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(27): 2501792.
- [53] Ren F L, Meng L, Zheng S Z, et al. Myeloid cell-derived apCAFs promote HNSCC progression by regulating proportion of CD4⁺ and CD8⁺ T cells [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2025, 44(1): 33.
- [54] Ren Y M, Zhuang Z Y, Xie Y H, et al. BCAA-producing *Clostridium symbiosum* promotes colorectal tumorigenesis through the modulation of host cholesterol metabolism [J]. *Cell Host Microbe*, 2024, 32(9): 1519-1535.
- [55] Fantin V R, St-Pierre J, Leder P. Attenuation of LDH-a expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance [J]. *Cancer Cell*, 2006, 9(6): 425-434.
- [56] Le A, Cooper C R, Gouw A M, et al. Inhibition of lactate dehydrogenase A induces oxidative stress and inhibits tumor progression [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(5): 2037-2042.
- [57] Falchook G, Infante J, Arkenau H T, et al. First-in-human study of the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of first-in-class fatty acid synthase inhibitor TVB-2640 alone and with a taxane in advanced tumors [J]. *EClinicalMedicine*, 2021, 34: 100797.
- [58] Zhou W J, Zhang J, Yang H L, et al. Estrogen inhibits autophagy and promotes growth of endometrial cancer by promoting glutamine metabolism [J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1): 99.
- [59] Vander Heiden M G. Targeting cancer metabolism: A therapeutic window opens [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(9): 671-684.
- [60] Wang D F, Zhu L, Liu H F, et al. Huangqin Tang alleviates colitis-associated colorectal cancer via amino acids homeostasis and PI3K/Akt/mTOR pathway modulation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 334: 118597.
- [61] 王国娟, 朱柰澄, 晏玉薇, 等. 中医药调控结直肠癌-癌转化的作用机制研究进展 [J/OL]. 辽宁中医杂志, (2025-02-14) [2025-10-12]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1128.R.20250214.1302.074>.
- [62] 王华苗, 张春泽. 中医药防治结直肠癌复发转移的研究进展 [J]. 药科学报, 2025, 60(3): 693-699.
- [63] 褚雪镭. 基于肠道菌群-胆汁酸-免疫轴探讨养肝益中方防治结直肠癌肝转移的作用机制 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2024.
- [64] White E. Exploiting the bad eating habits of Ras-driven cancers [J]. *Genes Dev*, 2013, 27(19): 2065-2071.
- [65] Weinberg F, Hamanaka R, Wheaton W W, et al. Mitochondrial metabolism and ROS generation are essential for Kras-mediated tumorigenicity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(19): 8788-8793.
- [66] Gao W H, Li Y L, Chen L H, et al. Berberine-cinnamic acid co-crystal effect in ameliorating hyperlipidemia might be regulated through the PI3K/Akt/mTOR/SREBP-1 signaling pathway [J]. *FEBS Open Bio*, 2025, 16(1): 145-160.
- [67] 周良春, 吕佳昕, 王冬园. 小檗碱抗肿瘤药理作用机制及临床应用进展 [J]. 医药导报, 2025, 44(8): 1229-1235.
- [68] 杨庆万, 周松, 陈春兰, 等. 基于代谢组学探索小檗碱对 APC^{min/+}小鼠结直肠腺瘤的作用机制 [J]. 中草药, 2024, 55(22): 7736-7745.
- [69] Liu X, Ji Q, Ye N J, et al. Berberine inhibits invasion and metastasis of colorectal cancer cells via COX-2/PGE₂ mediated JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0123478.
- [70] Chen H T, Zhang F, Zhang J, et al. A holistic view of berberine inhibiting intestinal carcinogenesis in conventional mice based on microbiome-metabolomics analysis [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 588079.
- [71] 陆佳. 钩藤碱抑制PDHK1抗结直肠癌转移的分子机制研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2022.
- [72] 刘璨, 刘艾鑫, 姜昌镐. 木兰花碱通过 ROS/KRAS/AMPK 抑制结直肠癌 SW480 细胞干性特征和糖酵解 [J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(3): 344-347.
- [73] 李佳威, 李芳芳, 金丹. 人参皂苷衍生物 AD-1 对结肠癌细胞株 HT-29 的影响及其机制的研究 [A] // 第十四届全国免疫学学术大会论文摘要汇编 [C]. 延吉: 中国免疫学会, 2021: 289.
- [74] 崔亚茹, 王慧玲, 陈兰英, 等. 白头翁皂苷 PSA 对 SW480 人结直肠癌细胞糖酵解途径关键蛋白及调节因子 HIF-1 α 的影响 [J]. 中成药, 2019, 41(12): 2887-2892.
- [75] 杨欣, 贾静, 谢欣序, 等. 白头翁皂苷 B4 调控结肠癌

- 小鼠脂肪酸代谢重编程作用研究 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(9): 2325-2333.
- [76] 朱文字, 张红卫, 唐德才, 等. 绞股蓝皂苷 LI 通过代谢脂肪酸通路下调肉碱棕榈酰转移酶 1B 抑制结肠癌生长 [J]. 实用医学杂志, 2025, 41(2): 162-169.
- [77] 冯慧, 周婷婷, 黎子文, 等. α -常春藤皂苷调控 SNX10 介导的谷氨酰胺代谢抑制肠上皮细胞恶性转化研究 [J]. 中草药, 2023, 54(7): 2135-2143.
- [78] 国利超. 异黄酮类化合物与 GLUT1 抑制剂 BAY-876 对结直肠癌的协同抑制作用研究 [D]. 石家庄: 河北师范大学, 2024.
- [79] 贾丹. 联合新型靶标鉴定技术及多组学分析的中药活性成分药效机制研究 [D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2018.
- [80] Li X Y, Khan I, Huang G X, *et al.* Kaempferol acts on bile acid signaling and gut microbiota to attenuate the tumor burden in APC^{min/+} mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 918: 174773.
- [81] Han P H, Chu S Z, Shen J, *et al.* Quercetin-derived microbial metabolite DOPAC potentiates CD8⁺ T cell anti-tumor immunity via Nrf2-mediated mitophagy [J]. *Cell Metab*, 2025, 37(12): 2438-2454.
- [82] 江楠, 马欣. 近 20 年穿心莲内酯药理作用研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(12): 203-208.
- [83] 郭佳星, 王振堂, 林宇, 等. PBK/TOPK 通过改变糖酵解关键酶表达水平增加结直肠癌细胞放射敏感性 [J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(7): 1167-1171.
- [84] Li X F, Tian R F, Liu L, *et al.* Andrographolide enhanced radiosensitivity by downregulating glycolysis via the inhibition of the PI3K-Akt-mTOR signaling pathway in HCT116 colorectal cancer cells [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(8): 0300060520946169.
- [85] Li C, Li Z F, Zhang T J, *et al.* ¹H-NMR-based metabolomics reveals the antitumor mechanisms of triptolide in BALB/c mice bearing CT26 tumors [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1175.
- [86] Kim H J, Kim I S, Rehman S U, *et al.* Effects of 6-paradol, an unsaturated ketone from gingers, on cytochrome P450-mediated drug metabolism [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27(8): 1826-1830.
- [87] 李岩溪, 王永鹏, 林涛, 等. 6-姜酮酚对结直肠癌细胞增殖、凋亡和糖酵解的影响及机制研究 [J]. 解剖科学进展, 2020, 26(3): 280-283.
- [88] Liu W B, Li W, Liu H D, *et al.* Xanthohumol inhibits colorectal cancer cells via downregulation of hexokinases II-mediated glycolysis [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(11): 2497-2508.
- [89] Wang M Y, Qu L Q, Du X Y, *et al.* Natural products and derivatives targeting metabolic reprogramming in colorectal cancer: A comprehensive review [J]. *Metabolites*, 2024, 14(9): 490.
- [90] Zhang N, Gao M, Wang Z H, *et al.* Curcumin reverses doxorubicin resistance in colon cancer cells at the metabolic level [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 201: 114129.
- [91] Alrafas H R, Busbee P B, Chitralla K N, *et al.* Alterations in the gut microbiome and suppression of histone deacetylases by resveratrol are associated with attenuation of colonic inflammation and protection against colorectal cancer [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(6): 1796.
- [92] Zhang K, Zhou X T, Wang J Q, *et al.* *Dendrobium officinale* polysaccharide triggers mitochondrial disorder to induce colon cancer cell death via ROS-AMPK-autophagy pathway [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 264: 118018.
- [93] Wei X, Cheng F E, Liu J Y, *et al.* *Sparassis latifolia* polysaccharides inhibit colon cancer in mice by modulating gut microbiota and metabolism [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 232: 123299.
- [94] Ren W K, Ban J F, Xia Y Y, *et al.* *Echinacea purpurea*-derived homogeneous polysaccharide exerts anti-tumor efficacy via facilitating M1 macrophage polarization [J]. *Innovation*, 2023, 4(2): 100391.
- [95] Qin Z Y, Yuan X Y, Liu J, *et al.* *Albuca bracteata* polysaccharides attenuate AOM/DSS induced colon tumorigenesis via regulating oxidative stress, inflammation and gut microbiota in mice [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 833077.
- [96] 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.
- [97] Liu Y J, Zhang Q, Lu L, *et al.* Huang-Qin Decoction alleviates deoxycholic acid-induced colorectal cancer in mice by regulating gut microbiota [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 346: 119715.
- [98] 赵冠宇, 辛蕊华, 仇正英, 等. 基于 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 信号通路研究乌梅丸对溃疡性结肠炎小鼠结肠上皮细胞焦亡的作用机制 [J]. 中草药, 2023, 54(24): 8086-8093.
- [99] Cui H T, Jin Y T, Wang N, *et al.* Mechanic evaluation of Wu-Mei-Pill on colitis-associated colorectal cancer: An integrated transcriptomics, metabolomics, and experimental validation study [J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155509.
- [100] 支景琳, 冯媛媛, 刘宁宁, 等. 乌梅丸激活 STING 促进 CD8⁺ T 细胞浸润活化抗结直肠癌的机制 [J]. 上海中医药杂志, 2025, 59(5): 1-7.

- [101] 李雪莹, 王佐梅, 姚欣卉, 等. 四神丸药理作用及临床应用研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(4): 122-126.
- [102] 刘宝通. 四神丸加味用于大肠癌围手术期治疗的临床研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2016.
- [103] 蒋义芳, 黄娅, 肖冲, 等. 四神丸含药血清抑制人结肠癌细胞有氧糖酵解的效应及机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(19): 26-33.
- [104] 易崇勤, 孙建宁, 张家俊, 等. 四君子汤调整小鼠运化功能紊乱的实验研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(1): 42-44.
- [105] 胡学谦, 朱童, 王丹, 等. 消痰通腑方对结肠癌 SW480 细胞磷脂酶 A2、环氧合酶 2 表达及细胞生物学行为的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(8): 50-53.
- [106] 周肸. 固正消癌方对结肠癌糖代谢作用机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [107] Cai K, Cao X Y, Chen F, *et al.* Xianlian Jiedu Decoction alleviates colorectal cancer by regulating metabolic profiles, intestinal microbiota and metabolites [J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155385.
- [108] Gou H Y, Su H, Liu D H, *et al.* Traditional medicine Pien Tze Huang suppresses colorectal tumorigenesis through restoring gut microbiota and metabolites [J]. *Gastroenterology*, 2023, 165(6): 1404-1419.

[责任编辑 赵慧亮]