

• 综述 •

中药抗结直肠癌关键词可视化分析及其作用机制研究进展

陈思吟¹, 马理园¹, 贾庆雅¹, 何燕姿¹, 杨露², 曾勇^{1*}, 罗开沛^{3*}

1. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137
2. 成都中医药大学中医药创新研究院, 四川 成都 611137
3. 成都中医药大学现代中药产业学院, 四川 成都 611137

摘要: 结直肠癌是全球范围内常见的消化道恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率长期位居各类癌症前列。结直肠癌的发生发展涉及多基因、多通路的复杂病理机制。中医药凭借其多成分、多靶点、低毒性的特点, 在干预结直肠癌方面展现出独特优势。中药通过多途径、多层次的整体调节作用, 在抑制肿瘤生长、诱导细胞凋亡、抑制血管生成、逆转多药耐药及调节肿瘤微环境等方面显示出巨大潜力。利用 CiteSpace 对中药治疗结直肠癌的中英文相关文献进行关键词共现网络、关键词聚类图谱和突现词检测的可视化分析, 旨在直观展现该领域的研究热点。在此基础上, 围绕中药复方、中药药对及单味中药及其有效活性成分 3 个层面, 系统综述其抗结直肠癌的作用机制与分子靶点研究的最新进展, 为中药在结直肠癌领域的临床应用及药物研发提供理论依据。

关键词: 结直肠癌; CiteSpace; 中药药对; 抑制肿瘤生长; 诱导细胞凋亡; 抑制血管生成; 逆转多药耐药; 调节肿瘤微环境

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)08-3173-16

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.08.028

Keyword visualization and mechanistic insights into traditional Chinese medicine against colorectal cancer

CHEN Siyin¹, MA Liyuan¹, JIA Qingya¹, HE Yanzi¹, YANG Lu², ZENG Yong¹, LUO Kaipei³

1. School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China
2. Innovation Institute of Traditional Chinese Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China
3. College of Modern Chinese Medicine Industry, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

Abstract: Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignant tumors of the digestive tract worldwide, with its morbidity and mortality consistently ranking among the highest of all cancers. The development and progression of CRC involve complex pathological mechanisms mediated by multiple genes and pathways. Traditional Chinese medicine (TCM), with its characteristics of multi-component, multi-target, and low toxicity, has demonstrated unique advantages in intervening in CRC. Through holistic regulation across multiple pathways and levels, TCM shows significant potential in inhibiting tumor growth, inducing apoptosis, suppressing angiogenesis, reversing multi-drug resistance, and modulating the tumor microenvironment. CiteSpace was used to conduct a visual analysis of Chinese and English literature on TCM for CRC treatment, focusing on keyword co-occurrence networks, keyword clustering maps, and burst word detection, aiming to intuitively present research hotspots in this field. Furthermore, the latest advances in the mechanisms of action and molecular targets of Chinese herbal compound formulas, herb pairs, and single herb along with its active constituents against CRC were systematically reviewed. This provides a theoretical foundation for the clinical application

收稿日期: 2025-09-25

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82204633); 国家自然科学基金资助项目(82304880); 四川省自然科学基金资助项目(2024NSFSC2112); 四川省自然科学基金资助项目(2026NSFSC0627); 中华中医药学会青年人才托举工程(2024-QNRC2-B28)

作者简介: 陈思吟, 硕士研究生, 研究方向为中药药理与毒理。E-mail: 2312653616@qq.com

*通信作者: 曾勇, 教授, 硕士生导师, 从事中药药理与毒理研究。E-mail: zengy1976@163.com

罗开沛, 副教授, 硕士生导师, 从事中药新型给药系统研究。E-mail: luokaipei@cdutcm.edu.cn

and drug development of TCM in the field of CRC.

Key words: colorectal cancer; CiteSpace; herb pairs; inhibiting tumor growth; inducing apoptosis; suppressing angiogenesis; reversing multidrug resistance; modulating tumor microenvironment

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是结肠和直肠部位发生癌变的一种疾病, 已被列入世界范围高发、高致死的肿瘤梯度。其发病率在我国恶性肿瘤中排列第 2 位, 给人类生命健康和生活质量带来巨大挑战^[1]。目前, 结直肠癌临床治疗以手术切除病灶为主, 放射性治疗、化学药物治疗及免疫治疗也是其常见方案。然而, 因结直肠癌特殊的生物学特征, 手术治疗后仍面临病灶转移的挑战, 同时放化疗药物存在严重的不良反应。此外, 单纯干预结直肠癌某一作用靶点或病理过程会导致临床疗效受限。因此, 探索安全有效的药物和治疗方案并阐明其作用机制成为目前的研究热点和难点。

结直肠癌在中医学中属“肠覃”“锁肛痔”及“脏痛痔”范畴, 病位在大肠, 病机属本虚标实。以脾胃亏虚为本, 运化失司, 致湿、热、瘀、痰等病理产物聚于肠中, 久则气血瘀滞, 痰湿结聚, 终而成瘤^[2]。中药凭借其多成分、多靶点、多通路的整体调节特点, 在结直肠癌的防治中展现出独特优势和广阔前景^[3]。本文利用 CiteSpace 对中药治疗结直肠癌领域进行关键词的共现、聚类 and 突现的可视化分析, 以探究其研究热点。进一步系统梳理了近 5 年来中药复方、药对、单味药及其有效成分抗结直肠癌的作用机制, 重点阐明中药调控的关键信号通路 with 分子靶点。

1 基于 CiteSpace 的中药抗结直肠癌相关研究关键词可视化分析

1.1 文献来源与数据筛选标准

本研究选择中国知网 (CNKI) 和 Web of Science (WOS) 分别作为中文、英文文献检索平台。中文文献检索式为“主题 = (结直肠癌 OR 大肠癌) AND (中药 OR 中药材 OR 草药 OR 复方 OR 药对 OR 活性成分)”, 语言选择中文。检索类别为学术期刊文献, 文献来源只选择“北大核心”及“CSCD”收录的高质量期刊。英文文献检索式为“主题 = (colorectal cancer) AND (Chinese medicine or Chinese herbal medicine or herbal medicine or compound or drug pair or active ingredient)”, 语言选择英文, 时间设定为 2008—2025 年, 文献来源为 WOS 数据库, 排除会议摘要、通知、新闻、报纸、声明等非相关文献, 最终在 CNKI 检索到 343 篇相关文献, 在

WOS 检索到 267 篇相关文献。

1.2 数据处理

采用 CiteSpace 6.3.R1 软件进行关键词共现网络, 关键词聚类图谱和关键词突现的可视化分析。参数设置: 时间跨度 (Time Slicing) 为 2008—2025 年, 时间切片 (Years Per Slice) 为“1”, 节点类型选取“Keyword”。设置“g-index”中 k 为 25, 其余参数设置为默认。

1.3 结果与分析

1.3.1 关键词共现分析 关键词分析可揭示中药治疗结直肠癌的研究热点和领域交叉。通过分析高频关键词及其演变趋势, 有助于聚焦中药治疗结直肠癌的研究现状, 识别相关领域间的联系^[4]。关键词共现网络分析中, 关键词节点圆圈的大小与研究频次呈正相关; 圆圈间连线的数量反映了关键词间的共现频率, 即表征研究群体的密切关系。节点与连线采用由红到紫的渐变颜色表示关键词出现时间由近及远, 揭示时间点的关键词研究热点与前沿趋势。如图 1 所示, 中文文献关键词共现网络共有 327 个节点和 489 条连线, 英文文献关键词共现网络共有 394 个节点和 652 条连线, 主要涉及结直肠癌、中药、作用机制、化疗、分子对接、colorectal cancer、apoptosis、traditional Chinese medicine、expression、gut microbiota 等方面。前 10 的中英文关键词频次排名见表 1。表中同时列举中心性与频数指标, 中心性指标可以反应该节点影响力, 中心性超过 0.1 的节点称为关键节点, 在关键词共现图谱中紫色外圈厚度与中介中心性强度呈正相关。可以看出, 研究者主要关注中药治疗结直肠癌的作用机制、中药辅助化疗、细胞凋亡、肠道菌群等研究。

1.3.2 关键词聚类分析 关键词聚类分析可直观表明近来中药治疗结直肠癌研究的主题分布。采用对数似然比算法将高频共现关键词分组形成聚类模块, 聚类分组编号大小与内部节点数量呈反相关。在聚类可视化图谱中生成了 10 个具有显著特征的研究主题聚类。通过量化指标评估, 中文和英文文献关键词聚类分析的聚类模块值 (Q) 分别为 0.620 0 和 0.601 3, 显著高于 0.3, 表明聚类划分具

文关键词聚类图谱中#0 Chinese herbal medicine、#2 growth、#3 gut microbiota、#4 colon cancer、#6 inflammatory bowel diseases 等聚类标签则反映研究主要集中于中药抑制肿瘤细胞生长, 调节肠道菌群与炎症等层面, 倾向于揭示中药治疗结直肠癌具体的作用机制。

1.3.3 关键词突现分析 关键词突现分析可以展现时间段内显著变化的关键词及突变强度, 以此探讨中药治疗结直肠癌的研究前沿与研究热点的演

变。通过中文文献的关键词突现分析(图 3-a)可知, 近年来国内相关研究从中药临床治疗药效(如临床观察、健脾)逐渐发展为中药作用机制的挖掘与验证(如分子对接、作用机制)。从图 3-b 可知, 英文文献的关键词突现时间集中在 2020 年后且持续较短, 突现强度较高的关键词包括 gut microbiota、ulcerative colitis、network pharmacology, 旨在揭示中药治疗结直肠癌的作用途径及机制如改善肠道菌群组成, 辅助化疗增敏等。

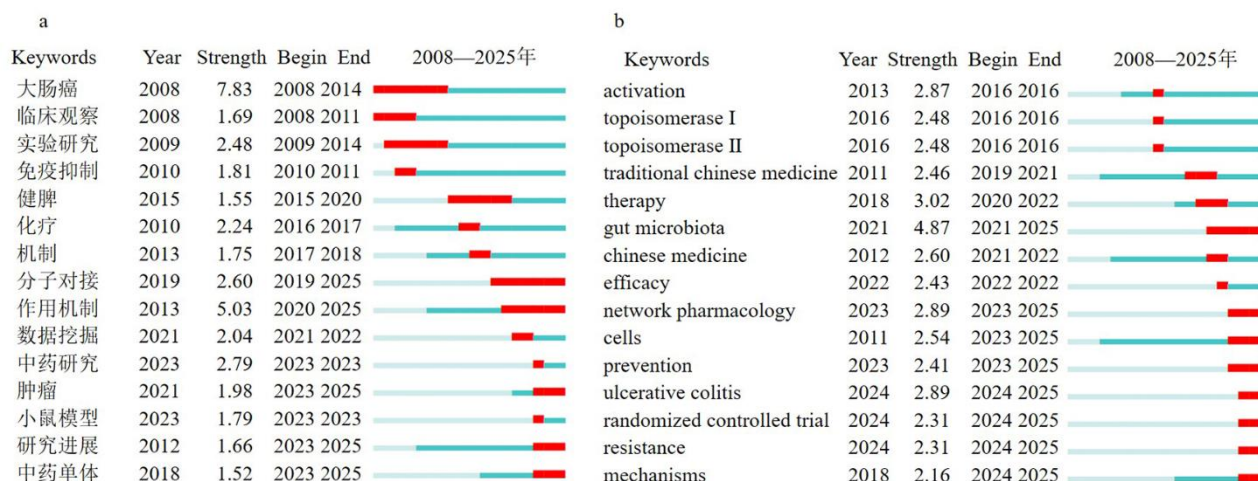


图 3 中药治疗结直肠癌中文 (a) 及英文 (b) 文献关键词突现图谱

Fig. 3 Keyword emergence maps of Chinese (a) and English (b) literature related to traditional Chinese medicine in treatment of colorectal cancer

通过以上关键词共现、聚类、突现分析可知, 中药治疗结直肠癌的研究已形成多领域交叉的探索模式, 正从宏观功效验证向微观分子机制深入, 而当前研究重点正集中于其药理作用机制, 尤其在诱导细胞凋亡与调控肠道菌群等方面积累了较多证据。因此, 机制研究已成为中药抗结直肠癌的重要发展方向。

2 中药治疗结直肠癌的作用机制研究

2.1 中药复方

2.1.1 半夏泻心汤 半夏泻心汤出自张仲景所著《伤寒论》, 由半夏、黄连、黄芩、干姜、甘草、大枣、人参 7 味中药配伍组成, 以辛开苦降、平衡寒热、攻补兼施的配伍来调和脾胃, 临床常用于慢性胃肠病或肝胆病。Ma 等^[5]发现半夏泻心汤可促进人结肠癌 HCT116 细胞凋亡, 抑制肿瘤生长。基于其活性成分筛选与靶点相互作用构建了“药物-疾病-靶点-通路”网络, 发现小檗碱、槲皮素、黄芩素等化合物为半夏泻心汤主要药效物质。进一步分析其抗结直肠癌作用机制可能依赖于 B 细胞淋巴瘤-2

(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cystein-aspartate protease-3, Caspase-3) 多个靶点和高级糖基化终末产物-受体等信号通路调节。黄渝清等^[6]阐述半夏泻心汤通过调控聚(ADP-核糖)糖水解酶 [poly(ADP-ribose) glycohydrolase, PARG]/聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶 1 (poly ADP-ribose polymerase 1, PARP1)/核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路抑制结肠癌细胞恶性表型的分子机制, 包括上调 E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 表达, 下调 N-cadherin 和波形蛋白 (vimentin) 表达以抑制细胞迁移和侵袭; 及抑制 PARG、PARP1、NF- κ B p65 的 mRNA 和蛋白表达。

2.1.2 黄连解毒汤 泻火解毒代表方黄连解毒汤出自《肘后备急方》, 由黄连、黄芩、黄柏、栀子 4 味中药配伍而成。方中黄连清泻中焦为君; 黄芩清泻上焦为臣; 佐以黄柏清泻下焦; 使以栀子而通泻

三焦。黄连解毒汤可调节肠道菌群、抗菌消炎、保护消化道黏膜。Chan 等^[7]建立了 5-氟尿嘧啶 (fluorouracil, 5-FU) 和伊立替康诱导的小鼠腹泻模型原位结直肠癌模型,发现黄连解毒汤可辅助亚叶酸钙、氟尿嘧啶与奥沙利铂联合化疗方案,亚叶酸钙、氟尿嘧啶与伊立替康联合化疗方案增强抗肿瘤作用,减少小鼠腹泻和肠道损伤。此外,黄连解毒汤通过恢复跨膜黏附糖蛋白 CD44 进一步升高 Wnt 信号转录产物,以促进肿瘤细胞凋亡及化疗期间肠壁细胞的修复更新。张艺凡等^[8]通过网络药理学分析构建的“药物-成分-靶点-疾病”网络表明,黄连解毒汤中的小檗碱、黄芩苷等活性成分可能作用于细胞凋亡通路。动物实验进一步证实,中、高剂量黄连解毒汤能上调 Bax、细胞色素-C (cytochrome-C, Cyt-C)、Caspase-9、Caspase-3 的表达,下调 Bcl-2 的表达,从而激活 Caspase-3,启动肿瘤细胞程序性死亡。

2.1.3 黄芪桂枝五物汤 温阳行痹的经典名方黄芪桂枝五物汤,最早载于《金匮要略》,该方配伍有黄芪、芍药、桂枝、生姜、大枣 5 味中药,古往今来以黄芪桂枝五物汤为血痹之专方,益气升阳、补血通痹。沈慧等^[9]研究发现结直肠癌术后化疗患者服用黄芪桂枝五物汤后,血清中的血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、转化生长因子-β (transforming growth factor-β, TGF-β)、基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP9) 等水平明显下调,同时术后肿瘤血管的生成减少,实现了多靶点抑制结直肠癌的生长与转移。

2.1.4 清解扶正颗粒 清解扶正颗粒源于临床经验方“清解扶正方”,经精简后,由白花蛇舌草、半枝莲、炙黄芪和炒麦芽 4 味中药组成,以“祛邪而不伤正”为主要治则,在临床上广泛用于治疗结直肠癌。Huang 等^[10]发现清解扶正颗粒能调节核苷酸结合寡聚化结构域 2 (nucleotide-binding oligomerization domain 2, NOD2) /NF-κB 通路来平衡菌群比例,减轻微生物群干扰,阻断 IL-1β、IL-6、TNF-α 和 γ 干扰素等炎症因子释放。有证据表明结直肠癌的进展与巨噬细胞表型关系密切,其表型转换可通过 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) /髓样分化蛋白-2 (myeloid differentiation protein-2, MD-2) 受体复合物和 IL-4 受体 (IL-4 receptor, IL-4R) 介导相关信号通路实现^[11]。近期研究显示,清解扶正颗粒中多种活性成分与 TLR4/MD-2 受体复合物或 IL-4R 具有强结合亲和力。RT-qPCR 和 Western blotting 进一步验证清解扶正颗粒可能通过 TLR4 介导的 NF-κB、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路激活 M1 样表型,及通过 IL-4R 介导的 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) 通路抑制巨噬细胞 M2 样表型^[12]。

此外,健脾消癌方^[13]、补肾解毒散结方^[14]、健脾清热活血方^[15]等中药传统或临床研制的复方及制剂也被发现具有防治结直肠癌的作用,其详细机制总结见表 2。

表 2 治疗结直肠癌的中药复方

Table 2 Traditional Chinese medicine compounds for treating colorectal cancer

中药复方	实验对象	作用机制	文献
健脾消癌方	HCT116 细胞	<i>HOTAIR</i> 、 <i>JAK2</i> 、 <i>STAT3</i> 的 mRNA 表达↓, <i>JAK2</i> 、p- <i>STAT3</i> 、 <i>STAT3</i> 蛋白表达↓	13
补肾解毒散结方	人结肠癌 LoVo 细胞	抑制 <i>JAK/STAT3</i> 信号通路的激活, p- <i>STAT3</i> 蛋白表达↓	14
健脾清热活血方	HCT116 细胞	<i>CDKN1B/p27</i> mRNA 表达↓, miR-222-3p 表达↓, TGF-β1、 <i>CDKN1B/p27</i> 表达↓	15
黄连解毒汤	结肠癌原位移植小鼠模型; AOM/DSS 诱导的结直肠癌小鼠模型	改善化疗不良反应, 激活 Wnt/β-catenin 通路信号传导促进肠上皮细胞增殖; <i>Bax</i> 、 <i>Cyt-C</i> 、 <i>Caspase-9</i> 、 <i>Caspase-3</i> 的表达↑, <i>Bcl-2</i> 的表达↓	7-8
黄芩汤	脱氧胆酸干预与 <i>APC</i> 基因缺陷的结直肠癌小鼠模型	<i>Ki-67</i> 蛋白表达↓, <i>Caspase-3</i> 、 <i>MUC-2</i> 蛋白表达↑, <i>IL-6</i> 、 <i>MAPK8</i> 、 <i>VEGFA</i> 和表皮生长因子受体的 mRNA 表达↓	16
蟾蜍膏	AOM/DSS 诱导的结肠炎相关结直肠癌小鼠模型	抑制 Wnt/β-catenin 信号通路, p-β-catenin、 <i>APC</i> 、 <i>Axin</i> 、 <i>GSK-3β</i> 、 <i>Survivin</i> 蛋白表达↓, β-catenin、p- <i>GSK-3β</i> 、 <i>c-Myc</i> 、 <i>CCND1</i> 蛋白表达↑	17
半夏泻心汤	HT29、HCT116 细胞; HCT116 细胞皮下异种移植瘤裸鼠模型	<i>Bcl-2</i> 、 <i>N-cadherin</i> 、 <i>vimentin</i> 、p- <i>PI3K</i> 、p- <i>ERK1/2</i> 蛋白表达↓, <i>Caspase-3</i> 、 <i>E-cadherin</i> 、 <i>Bax</i> 蛋白表达↑, <i>PARG</i> 、 <i>PARP1</i> 、 <i>NF-κB p65</i> 的 mRNA 和蛋白表达↓	5-6

表 2 (续)

中药复方	实验对象	作用机制	文献
理冲汤	人结肠癌 SW480、DLD-1、LoVo 细胞;SW480细胞皮下异种移植瘤裸鼠模型	LC3B、PINK1 和 Parkin 的表达↓, 抑制 PINK1/Parkin 信号传导	18
清解扶正颗粒	小鼠巨噬 Ana-1 细胞, 髓样分化蛋白 2 敲低 Ana-1、CT26 细胞; AOM/DSS 诱导的结肠癌小鼠模型	通过 TLR4/IL-4R 通路促进了巨噬细胞的 M1 样表型转变/抑制巨噬细胞的 M2 样表型, 抑制 STAT6 和 Akt 磷酸化; 抑制 NOD2/NF-κB 信号通路, TNF-α、γ 干扰素、IL-1β 和 IL-6 水平↓	10,12
复方抑瘤饮	HCT116、SW480 细胞; HCT116 细胞皮下异种移植瘤裸鼠模型	PI3K、p-Akt、Bcl-2 和 Bcl-xL 表达↓, Bax 表达↑, 抑制 PI3K/Akt 信号通路	19
解毒消癥饮	HCT15、HCT116 细胞, 结肠直肠癌类器官;HCT15细胞异种移植裸鼠模型	DCLK1、c-Myc、CD133、β-catenin、Cyclin D1、PCNA 等表达↓	20
健脾解毒方	SW480、人结肠癌 RKO 细胞; AOM/DSS 诱导的结肠癌小鼠模型	通过负向调节 HIF-1α 抑制肿瘤细胞增殖, 骨膜素、HIF-1α 和 α-SMA 水平↓	21
四君子汤	HCT116 和 LoVo 细胞; CT26 细胞皮下异种移植瘤裸鼠模型	调节色氨酸代谢-AhR 通路, IL-1β 和 TNF-α、Ki-67 表达↓, 细胞间紧密蛋白、ZO-1 和 Occludin 表达↑, 色氨酸代谢物吡啶-3-乙醛、3-甲基吡啶、5-羟基吡啶乙酸、犬尿氨酸、5-甲氧基吡啶乙酸和 L-色氨酸水平↓, AhR、NF-κB 表达↓	22
清热化痰健脾汤	HCoEpiC、HCT116 细胞; AOM/DSS 诱导的结肠癌小鼠模型; 结肠直肠癌类器官异种移植小鼠	Bax、Caspase-3 和 cleaved Caspase-3、LC3-II/I、Beclin-1 的表达↑, Bcl-2、p-PI3K、p-Akt、p-mTOR、p62 的表达↓	23
芪苓护肠方	HCT116 细胞; AOM/DSS 诱导的结肠炎相关结肠癌小鼠模型	抑制 Wnt 信号通路, CD44、Ki-67、α-SMA、β-catenin 等蛋白表达↓, 环指蛋白 43 表达↑	24
黄芪桂枝五物汤	结直肠癌术后化疗患者	Bcl-xL 和 Bcl-2 的表达↓, Bax、p-Caspase-3、JNK、p-JNK、p38、p-p38 表达↑, 激活 JNK/p38 MAPK 信号通路	25
祛瘀解毒汤	转移性结肠癌术后患者	抑制肿瘤血管生成和炎症反应, 术后化疗患者的 VEGF、TGF-β1、MMP9、C-反应蛋白、白细胞水平↓	9
健脾化痰方	脾虚瘀毒的结肠癌患者	改善炎症和乳酸代谢, IL-6、中性粒细胞/淋巴细胞的值、血小板/淋巴细胞的值、乳酸脱氢酶水平↓	26
八珍汤	气血两虚型晚期结肠癌患者	调节肠道菌群, 提高机体免疫, 血清炎症因子 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平↓, TLR4、NF-κB 水平↓	27
健脾益肾方	晚期结肠癌的老年患者	改善气血两虚型结肠癌晚期患者症状, KPS↑, 体质量↑, 调节免疫, 癌胚抗原、癌抗原 19-9 表达↓	28
扶正消瘤汤	湿热蕴结型晚期结肠癌术后患者	KPS↑, 缓解化疗不良反应, 改善预后, 调节骨髓抑制	29
补中固本益胃方	中晚期结肠癌患者	KPS↑, IL-6、TNF-α 表达↓, 提高患者的生活质量, 延长患者的生存时间	30
健脾渗湿方	结直肠癌术后化疗患者	KPS↑, 外周血 T 淋巴细胞亚群 (CD3 ⁺ 、CD4 ⁺ 、CD8 ⁺ 、CD4 ⁺ /CD8 ⁺) 与自然杀伤细胞水平↑, IL-2、γ 干扰素水平↑、IL-4、IL-10 水平↓, 血清鱼精蛋白 1 水平↓	31
		增强机体免疫力, 提高患者生活质量, CD3 ⁺ 、CD4 ⁺ 、CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 水平↑, 健康调查量表评分↑	32

HOTAIR-HOX 转录反义 RNA; STAT3-信号转导和转录激活因子 3; CDKN1B/p27-周期蛋白依赖激酶抑制因子 1B (p27, Kip1); Ki-67-增殖细胞核抗原 Ki-67; MUC-2-黏蛋白 2; APC-肿瘤抑制基因 APC; GSK-3β-糖原合成酶激酶-3β; c-Myc-MYC 原癌基因; LC3B-微管相关蛋白 1 轻链 3B; PINK1-PTEN 诱导激酶 1; Parkin-PARK2 基因编码的 E3 泛素连接酶; HIF-1α-缺氧诱导因子 1α; α-SMA-α-平滑肌肌动蛋白; ZO-1-紧密连接蛋白 1; AOM/DSS-氧化偶氮甲烷/葡聚糖硫酸钠; PCNA-增殖细胞核抗原; AhR-芳香烃受体; mTOR-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; KPS-卡氏评分; ERK-细胞外调节蛋白激酶。

HOTAIR-HOX antisense intergenic RNA; STAT3-signal transducer and activator of transcription 3; CDKN1B/p27-cyclindependent kinase inhibitor 1B (p27, Kip1); Ki-67-marker of proliferation Ki-67; MUC-2-mucin 2; APC-adenomatous polyposis coli; GSK-3β-glycogen synthase kinase-3β; c-Myc-MYC proto-oncogene; LC3B-microtubule-associated protein light chain 3B; PINK1-PTEN induced putative kinase 1; Parkin-parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase; HIF-1α-hypoxia inducible factor-1α; α-SMA-α-smooth muscle actin; ZO-1-zonula occludens-1; AOM/DSS-azoxymethane/ dextran sulfates odium; PCNA-proliferating cell nuclear antigen; AhR-aryl hydrocarbon receptor; mTOR-mammalian target of rapamycin; KPS-karnofsky performance status; ERK-extracellular regulated protein kinases.

2.2 中药药对

2.2.1 黄芪-莪术药对 黄芪-莪术是补气活血的代表药对, 黄芪性味甘温, 主补脾脏之虚; 莪术性味温辛苦, 主行气止痛、消积破瘀。莪术与黄芪相伍, 补消兼施, 共奏益气行气活血、祛瘀生新之功。杨琦等^[33]证实了黄芪-莪术配伍呈剂量相关性抑制 HT29 细胞的增殖与迁移, 诱导细胞凋亡, 同时通过显著下调 MMP9、MMP2、vimentin 的蛋白表达, 上调 E-cadherin 表达来促进上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 进程。孙若岚等^[34]对比了不同配比黄芪-莪术药对 2:1、3:2、1:1 对于肿瘤及肝转移的抑制作用, 通过研究细胞核相关抗原 Ki-67、HMG 盒转录因子 1 (HMG-box transcription factor 1, HBP1)、甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP) 等肿瘤生长相关蛋白, 及 β -catenin、E-cadherin、vimentin、p53 等转移相关蛋白的表达, 证实黄芪-莪术 2:1 的干预效果最优。顾俊菲等^[35]以分子对接技术预测黄芪-莪术药对作用基质细胞衍生因子-1 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1) /CXC 基序趋化因子受体 4 (C-X-C chemokine receptor type 4, CXCR4) /NF- κ B 靶点, 进一步验证其可以显著下调小鼠肿瘤组织中 SDF-1、CXCR4、NF- κ B p65、细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1), 致癌转录因子 c-Myc 的表达来抑制肿瘤生长。在联合化疗药物方面, 梁立等^[36]证实黄芪-莪术配伍与 5-FU 可协同发挥抗结肠癌作用, 与抑制有关肿瘤生长转移的 CXC 趋化因子配体 10 (C-X-C motif chemokine ligand 10, CXCL10) CXCR3、C-C 趋化因子配体 3 (C-C motif chemokine ligand 3, CCL3)、CCL5 的表达相关; 郭文晖等^[37]则发现该联合方案可有效干预机体免疫的辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17) /调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 平衡, 调节微环境来影响肿瘤的增殖与迁移。

2.2.2 白花蛇舌草-半边莲药对 白花蛇舌草和半边莲均属于清热解毒药。白花蛇舌草性味苦寒, 具有解毒消痈、利湿通淋的功效; 半边莲性味辛凉微苦, 具有利尿消肿、活血祛瘀的功效, 二者合用发挥清热解毒、散结祛瘀的功效。常澍晨^[38]探究了白花蛇舌草-半边莲药对治疗结肠癌的作用机制, 发现药对可通过靶向婆罗双树样基因 4 (spalt-like transcription factor 4, SALL4) 激活 Wnt/ β -catenin 信号通路协同抑制干细胞分化与癌细胞转移, 诱导肿

瘤细胞凋亡。

2.2.3 丹参-赤芍药对 丹参性味苦微寒, 善调血分瘀滞, 兼清血热; 赤芍性味苦微寒, 以清热凉血见长。二者合用长于活血化瘀, 临床上常用来治疗因脾失健运, 血行不畅, 日久致瘀成痈而致癌肿。近期研究在基于网络药理学及分子对接技术筛选得到丹参-赤芍药对通过黄芩苷、芍药内酯苷和苯甲酰芍药苷等活性成分作用于雌激素受体 1 (estrogen receptor 1, ESR1)、黏着连接蛋白 β 1 (catenin β 1, CTNNB1) 和视网膜母细胞瘤蛋白 (retinoblastoma protein, RB1) 等关键靶点, 进一步利用京都基因与基因组百科全书通路富集分析以上靶点与 PI3K/Akt、TNF、p53 和 HIF-1 等信号通路密切相关, 体外研究证实其经过调节以上信号通路实现在基因和蛋白水平上抑制 ESR1 和 CTNNB1 的表达, 促进 RB1 的表达^[39]。

此外, 白花蛇舌草-半枝莲^[40]、黄芪-姜黄^[41]、柴胡-黄芩^[42]等药对经证实也具有良好的结直肠癌抑制活性, 其详细机制总结见表 3。

2.3 单味中药及其有效成分

2.3.1 黄芩 黄芩来源于唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根, 性味苦寒, 具有清热解毒、泻火除湿、止血的功效。《神农本草经》记载了其“主诸热黄疸, 肠澼, 泄利, 逐水, 下血闭, 恶创恒蚀”的传统应用。黄芩素、汉黄芩素、黄芩苷等为黄芩中黄酮类成分。现代研究发现, 黄芩素可通过影响 TLR4/HIF-1 α /VEGF 信号通路抑制 HCT116 和 DLD-1 细胞的迁移和侵袭, 抑制肿瘤的 EMT^[45]。汉黄芩素被证实通过下调胆绿素还原酶 A (recombinant biliverdin reductase A, BLVRA) 的蛋白表达而抑制人结肠癌 HT-29 和 SW620 细胞增殖和迁移^[46]。此外, 黄芩苷能显著抑制肿瘤细胞的增殖分化并诱导细胞凋亡, 主要涉及调节 Dickkopf 相关蛋白 1 (dickkopf-related protein 1, DKK1) 的表达进而抑制 Wnt 信号通路^[47]及 Hedgehog^[48]、TLR4/NF- κ B^[49]等信号通路。

2.3.2 白术 白术来源于菊科植物白术 *Atractylodes macrocephala* Koidz. 的干燥根茎, 性味甘温, 具有补脾益气、祛湿利水的功效。《开宝本草》曰: “通顺血脉, 缓中, 去水气, 利膀胱、大小肠, 消痈肿, 时行寒热, 中恶, 腹痛。”白术的主要药效成分包括挥发油、内酯、多糖类化合物。研究发现, 白术内酯通过影响 Bax、Caspase-9 和 Caspase-3 的

表 3 治疗结直肠癌的中药药对

Table 3 Traditional Chinese medicine drug pairs for treating colorectal cancer

中药药对	功效	作用机制	文献
黄芪-莪术	益气化痰、升阳固表	Bax、Bcl-2、E-cadherin 蛋白表达↑, Caspase-3、cleaved Caspase-3、MMP9、MMP2、vimentin 蛋白表达↓, 促进 EMT 进程与细胞凋亡 小鼠肿瘤结肠癌组织中 HBP1 蛋白表达↑, Ki-67 和 AFP 蛋白表达↓; 小鼠肝脏组织中 E-cadherin 蛋白表达↑, β-catenin、vimentin 和 p53 蛋白表达↓ 调节 SDF-1/CXCR4/NF-κB 通路来抑制肿瘤生长, 小鼠结肠组织 SDF-1、CXCR4、p-NF-κB p65 蛋白表达↓, 小鼠肿瘤组织 SDF-1、CXCR4、NF-κB p65、Cyclin D1、c-Myc 的表达↓ 抑制 CT26.WT 原位移植瘤增殖, CXCL10、CXCR3、CCL3、CCL5 的表达↓ 保持 Th17/Treg 动态平衡, TGF-β、TNF-α、γ 干扰素、Smad4、N-cadherin、MMP7 肿瘤相关因子表达↓	33 34 35 36 37
白花蛇舌草-半边莲	清热解毒、祛瘀消肿	SALL4 表达↓, 调控 Wnt/β-catenin 信号通路	38
丹参-赤芍	活血化瘀、凉血消痈	ESR1 和 CTNBN1 的 mRNA 表达↓, RB1 的 mRNA 和蛋白表达↑, ESR1、β-catenin、Caspase-3 和 PARP 蛋白表达↓	39
白花蛇舌草-半枝莲	清热解毒、散瘀消肿	Hsa_circ_0039933 的 mRNA 表达↓, 调控 Hsa_circ_0039933/Hsa-miR-204-5p/Wnt11 轴抑制 Wnt 信号通路	40
黄芪-姜黄	益气活血、清热利湿	β-catenin、HIF-2α 和 Ki-67 蛋白表达↓, 调节 HIF-2α 和 Wnt/β-catenin 信号通路, c-Myc、CD44 和 CD133 蛋白表达↓, cleaved Caspase-3 蛋白表达↑	41
柴胡-黄芩	清热燥湿、调节气机	抑制肿瘤生长和肝转移, IL-2、IL-6 和 IL-10 炎症因子水平↓, IL-6、p-JAK2、p-STAT3、p-PI3K、p-Akt1 蛋白表达↓, 调节 IL-6/JAK2/STAT3 和 PI3K/Akt 通路	42
仙鹤草-黄连	清热解毒、收敛消肿	改善结肠组织的炎症病变, 延缓癌变的发生与发展, TNF-α、IL-17、IL-23 炎症因子水平↓, Akt、PI3K、Cyclin D1 的水平↓, 抑制 PI3K/Akt 信号通路活化	43
败酱草-薏苡仁	清热解毒、排脓祛瘀	Caspase-3、Survivin、p53 的表达↑, 调节 PI3K/Akt/p53 信号通路诱导细胞凋亡	44

基因与蛋白水平, 阻断 JAK2/STAT3 信号传导, 逆转 NOD 样受体热蛋白结构域 3(NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 激活引起的线粒体损伤, 进而诱导肿瘤细胞凋亡并调节细胞糖代谢^[50-52]。另有研究也发现, 白术内酯 I 可通过调控 Akt/mTOR 通路破坏癌细胞重要的糖酵解“Warburg effect”过程, 影响肿瘤干细胞维持进而抑制肿瘤细胞的增殖与侵袭^[53]。针对结直肠癌治疗多药耐药问题, Zhang 等^[54]探究发现白术内酯 II 通过逆转长链非编码 RNA X 失活特异性转录本(long noncoding RNA X-inactive specific transcript, lncRNA XIST)/miR-30a-5p/受体酪氨酸激酶样孤立受体 1 (receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1, ROR1) 轴而提升癌细胞化学敏感性。此外白术内酯 I 可通过下调丙酮酸脱氢酶激酶 1 (pyruvate dehydrogenase kinase 1, PDK1), 抑制转录因子叉头框蛋白 O1 (forkhead box O1, FoxO1) 磷酸化来增加癌细胞对化疗药物的敏感性^[55]。白术多糖则能够有效促进淋巴细胞的增殖, 提高巨噬细胞的吞噬作用, 并通过影响 TLR4/髓样分化因子 88 (molecule myeloid differentiation factor 88,

MyD88) 通路激活免疫响应^[56-57]。

2.3.3 黄芪 黄芪来源于豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 或膜荚黄芪 *A. membranaceus* (Fisch.) Bge. 的干燥根, 性味甘温, 具有补气健脾、固表止汗、利水消肿的功效。中医认为黄芪为补气诸药之最, 其最早载于《神农本草经》并列入上品。现代药理研究表明, 黄芪具有抗氧化、抗癌、抗病毒等作用。黄芪主要包含皂苷、黄酮类、氨基酸及多糖等物质, 可抑制多种结直肠癌细胞增殖。肖娟^[58]证实黄芪多糖可通过影响与细胞周期和异常增殖相关的 Cyclin B、Cyclin E 和细胞周期依赖性激酶抑制因子 (p21) 表达而抑制 LoVo 细胞的生长和迁移。此外, 黄芪多糖能够调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路进一步上调 LC3-II/I 相关自噬蛋白表达、下调 p62 蛋白表达来诱导结直肠癌细胞自噬^[59], 及抑制 VEGFC、淋巴管内皮受体-1 (lymphatic vessel endothelial receptor-1, LYVE-1) 的表达而影响淋巴转移^[60]。皂苷类成分黄芪甲苷也被发现具有促进 HCT116 细胞凋亡的作用, 其机制与调节 p21、Cyclin D1 及 Bax/Bcl-2 蛋白表达相关^[61]。

近期研究发现黄芪甲苷可激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 信号传导从而介导下游核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 激活, 进一步正反馈增加 PPAR γ 蛋白表达, 调节细胞炎症与氧化应激, 改善肠上皮细胞 DNA 损伤来发挥抗结直肠癌作用^[62]。

2.3.4 莪术 莪术为姜科植物植物蓬莪术 *Curcuma phaeocaulis* Val.、广西莪术 *C. kwangsiensis* S. G. Lee et C. F. Liang 或温郁金 *C. wenyujin* Y. H. Chen et C. Ling 的干燥根茎, 性味温辛苦, 具有行气、活血、消积、止痛的功效。莪术中主要活性成分莪术醇可刺激 HIF-1 α 蛋白降解, 导致谷氨酰胺酶 (curcuminol repressed glutaminase 1, Gls1) 表达降低, 进而抑制 SW620 和 HCT116 细胞中的谷氨酰胺分解和 EMT^[63]。同时, 莪术醇能通过调节 PTEN/PI3K/Akt 通路有效抑制 SW480、HCT116、LoVo 细胞增殖与

转移, 降低体内外的内源性 miR-21 的表达^[64]。在联合用药方面, 莪术醇可通过抑制 Wnt/ β -catenin 通路来增强 5-FU 抗结直肠癌作用, 并通过下调增殖标志物 Ki-67、增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 和 VEGF 的表达来促进细胞凋亡^[65]。莪术油是从莪术干燥根茎中提取的挥发油, 被证实能调控骨桥蛋白的表达, 进而抑制结直肠癌的生长及肝转移^[66], 基于中医“肿瘤伴气血停滞”的认识, 莪术油能够实现抑制人脐静脉内皮细胞中 VEGFA 的表达, 增加 VEGFC 和周细胞覆盖率来减少肿瘤血管生成, 重塑血管结构^[67]。

除以上介绍的单味中药及其有效成分, 目前也有研究表明甘草中的甘草素、甘草类黄酮化合物^[68-69], 人参中的人参皂苷^[70-72]、人参多糖^[73-74]、人参皂苷化合物 K^[75], 黄连中的小檗碱^[76-78], 大黄中的大黄素^[79]、大黄酸^[80]等单味中药及有效成分对于结直肠癌治疗也具有显著的效果, 见表 4。

表 4 治疗结直肠癌的单味中药及其有效成分

Table 4 Single traditional Chinese herbs and their active ingredients in treatment of colorectal cancer

单味药	有效成分	作用机制	文献
黄芩	黄芩素	VEGF、CD31 和 MMP2 表达 \downarrow , 抑制 TLR4/HIF-1 α /VEGF 信号通路	45
	汉黄芩素	E-cadherin 的表达 \uparrow , vimentin、Snail、BLVRA 的表达 \downarrow	46
	黄芩苷	Caspase-3、cleaved Caspase-3 蛋白表达 \uparrow , Bax/Bcl-2 的值 \uparrow , 调节 TLR4/NF- κ B 信号通路, 死亡受体-配体 1 表达 \uparrow , 肿瘤中 CD4 和 CD8 $^+$ T 细胞的百分比 \uparrow ; BLVRA 的蛋白表达 \downarrow , IL-1 β 、TNF- α 等水平 \downarrow , 融合同源物抑制因子的 mRNA 和蛋白表达 \uparrow ; 调控 miR-217/DKK1 进而抑制 Wnt 信号通路	47-49
白术	白术内酯 I	NLRP3、Caspase-1、ASC 和 Drp1 的表达 \downarrow , 调控 Drp1 介导的线粒体裂变进而抑制 NLRP3 炎性小体的激活; 阻断肿瘤细胞糖酵解, p-JAK2 和 p-STAT3 蛋白表达 \downarrow , 调节 JAK2/STAT3 信号通路; 通过调节 Akt/mTOR 通路抑制葡萄糖代谢和癌症干细胞的干性维持; 调节 PDK1/FoxO1 轴改善耐药性, PDK1、p-FoxO1、MMP2、vimentin 的表达 \downarrow , E-cadherin 蛋白表达 \uparrow	50,52-53,55
	白术内酯 II	XIST 和 ROR1 的表达 \uparrow , miR-30a-5p 的表达 \downarrow	54
	白术内酯 III	Bax、Caspase-9 和 Caspase-3 蛋白表达 \uparrow , Bcl-2 蛋白表达 \downarrow , 调节 Bax/Bcl-2 信号通路	57
	白术多糖	TNF- α 、IL-2 水平、CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 的值 \uparrow , MDSCs 水平 \downarrow , TLR4、MyD88、NF- κ B p65 等蛋白表达 \uparrow ; IL-6、TNF- α 和 λ 干扰素的 mRNA 表达 \uparrow , 一氧化氮、iNOS 的 mRNA 和蛋白表达 \uparrow	56-57
黄芪	黄芪多糖	Cyclin B 和 Cyclin E 的蛋白表达 \downarrow , p21 蛋白表达 \uparrow ; p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt 和 p-mTOR/mTOR、p62 蛋白表达 \downarrow , LC3B-II/I 的蛋白表达 \uparrow ; VEGFC 和 LYVE-1 的蛋白表达 \downarrow	58-60
	黄芪甲苷	Bax 的蛋白表达 \uparrow , p21、Cyclin D1、Bcl-2 蛋白表达 \uparrow ; 激活 PPAR γ 信号传导, Nrf2、HO-1 蛋白表达 \uparrow , iNOS 蛋白表达 \downarrow , SOD、谷胱甘肽等水平 \uparrow , IL-1、TNF- α 、IL-1 β 等水平 \downarrow	61-62
莪术	莪术醇	抑制 miR-21 的表达来调节 PTEN/PI3K/Akt 通路, PTEN 蛋白表达 \uparrow , p85、p-p85、p-Akt、NF- κ B 蛋白表达 \uparrow ; 调节 HIF-1 α 蛋白降解来下调 <i>Gls1</i> 基因表达, 抑制谷氨酰胺分解; P-gp、 β -catenin、Ki-67、PCNA、VEGF 等蛋白表达 \downarrow , 调节 Wnt/ β -catenin 信号通路改善耐药性	63-65
	莪术油	骨桥蛋白表达 \downarrow ; VEGFA 的 mRNA 和蛋白表达 \downarrow	66-67
甘草	甘草素	cleaved Caspase-3、miR-513a-3p 蛋白表达 \uparrow	68
	甘草类黄酮化合物	Bax、p-p53、p21 的蛋白表达 \uparrow , Bcl-2、Cyclin D1、p-JAK2、p-STAT3、NF- κ B 的蛋白表达 \downarrow , IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的表达 \downarrow , NOS 和环氧化酶-2 的 mRNA 水平 \downarrow , 调节 p53 和 NF- κ B/IL-6/JAK2/STAT3 信号通路	69
人参	人参皂苷	Caspase-3 的 mRNA 和蛋白表达 \uparrow , E-cadherin、vimentin、Snail 等蛋白表达 \downarrow , 抑制 Notch/Hes1/EMT 信号传导	70-72

表 4 (续)

单味药	有效成分	作用机制	文献
人参	人参多糖	促进 G ₁ 和 G ₂ /M 期的细胞周期停滞, IL-8 水平↓, 调节免疫功能; 调节肠道菌群和免疫系统稳态, 促进 CD8 ⁺ T 细胞浸润, 阻断 MDSCs 的免疫抑制	73-74
	人参皂苷化合物 K	通过脂肪特异性磷脂酶调控游离脂肪酸生物合成, 调节脂质代谢异常	75
黄连	小檗碱	Bcl-2、Bcl-xL、p-Caspase-3、XIAP 表达↓, Bax、Bad、Cyt-C、Apaf-1、Caspase-3 等蛋白表达↑, 抑制 PI3K/Akt 信号通路; 改善肠道菌群和甘油磷脂代谢异常, 溶血磷脂酰胆碱水平↓, L-6、TNF-α、p-STAT3 的表达↓, ZO-1、Occludin 蛋白表达↑; Occludin、ZO-1 蛋白表达↑, 调节 TLR4/NF-κB p65/IL-6/p-STAT3 信号通路	76-78
大黄	大黄素	激动素、人表皮生长因子受体 4 的蛋白表达↓, 抑制激动素介导的激活蛋白-1 激活、有氧糖酵解、线粒体呼吸和代谢途径代谢物的产生; NCOA4 等表达↑, p-NF-κB 等蛋白表达↓, SLC7A11、谷胱甘肽过氧化物酶 4 表达↓, 抑制 NF-κB 通路, 通过 NCOA4 介导的铁蛋白吞噬诱导铁死亡	79
	大黄酸	HSP90、p-mTOR、p-p70S6K 等蛋白表达↓, 调节 mTOR 信号通路	80
苦参	苦参碱、氧化苦参碱	增强化疗的敏感性, 影响血管生成、抗菌消炎、改善肠道微生物群	81
	槐定碱	通过调节促分裂原活化蛋白激酶活化蛋白激酶 2 促进细胞自噬、凋亡和周期阻滞, LC3 蛋白表达↑	82
	氧化槐定碱	NF-κB、IKKβ 的 mRNA 和蛋白表达↓, IκBα 的 mRNA 和蛋白表达↑	83
当归	当归挥发油	cleaved Caspase-3 蛋白表达↑, Bcl-2/Bax、β-catenin、c-Myc、Cyclin D1 蛋白表达↓	84
	藁本内酯	通过 TLR4 诱导肿瘤相关成纤维细胞凋亡, Bax、Cyt-C、cleaved Caspase-3、Caspase-3、p53 表达↑, Bcl-2、Caspase-9 蛋白表达↓	85
白芍	丹皮酚	TNF-α、IL-6、IL-1β 水平↓, IL-10 水平↑, STAT3、NF-κB、p65 和 ICAM-1 的蛋白表达↓	86
	芍药苷	FoxM1 的 mRNA 和蛋白表达↓	87
丹参	隐丹参酮	抑制肿瘤生长, 调节粪便细菌相关脂质代谢	88
	丹参酮 II _A	SLC7A11 的 mRNA 和蛋白表达↓, p-Akt、p-mTOR、p-Akt/Akt、p-mTOR/mTOR 蛋白表达↓, 调节 PI3K/Akt/mTOR 信号通路	89
穿心莲	穿心莲内酯	调控 Hippo 通路改善化疗的不良反应与预后, TOPO-1、Bcl-2 等表达↓, Bax 表达↑, TOPO-1 活性↓	90
	穿心莲提取物	p53、Caspase-3 的蛋白表达↑, 降低端粒酶活性	91
姜黄	姜黄素	诱导活性氧生成, 抑制肺转移瘤形成, 激活 Keap1/Nrf2/miR-34a/b/c 信号通路	92
	四氢姜黄素	调节分泌型磷蛋白 1/CD44 轴以抑制 M2 极化, 调节肿瘤免疫微环境	93
冬凌草	冬凌草甲素	诱导内质网应激, 激活转录因子 4、C/EBP 同源蛋白的蛋白表达↑, 激活 TP53 同时抑制 TCF4 反式激活, 促进活性氧水平升高和钙离子释放	94-95
紫草	紫草素	调控 IL-6R/PI3K/Akt 信号通路; Cyt-C 和 Bax 等蛋白表达↑, LC3、Galectin-1 水平↑, 改善 LC3-II/LC3-I 的值	96-97
五味子	五味子甲素	cleaved Caspase-3、cleaved PARP 蛋白表达↑, Bcl-2 蛋白表达↓, HSP70、HSP90、HSP27 的 mRNA 和蛋白表达↓	98
	五味子乙素	特异 E3 泛素蛋白连接酶 2 的蛋白表达↑, 沉默信息调节因子 1 蛋白表达↓; 活性氧、丙二醛水平↓, 谷胱甘肽、SOD 等水平↑; 多药耐药基因 1 表达↓; 抑制 CXCL2/ERK/DUSP11 通路	99-102
吴茱萸	吴茱萸碱	内毒素、D-乳酸、p-STAT3 水平↓, 抑制 IL-6/STAT3/p65 轴; 调节 Wnt/β-catenin 抑制细胞增殖和 EMT, 调控细胞周期	103-104
槲树皮	槲皮素	通过 HSP27 介导肿瘤细胞凋亡, Bcl-2 的 mRNA 和蛋白表达↓, Bax 的 mRNA 和蛋白表达↑	105
雷公藤	雷公藤内酯	抑制 pol III 转录, 阻断 TATA 框结合蛋白/RNA 聚合酶 III 转录启动因子 III B 亚基相互作用; VEGF、Arg-1、CD206 和 IL-10 的表达↓, 抑制巨噬细胞 M2 极化	106-107
青蒿	双氢青蒿素	过氧化还原酶 2 的表达↓, 调节活性氧介导的内质网应激信号转导和 STAT3、JNK 和 p38 MAPK 信号通路; 靶向 GSK-3β 调节 GSK-3β/TCF7/MMP9 信号通路	108-109
	青蒿琥酯	促进线粒体 ROS 的产生并诱导自噬和内质网应激, Ki-67、Cyclin D1 的蛋白表达↓, p16、p21、p-肌醇需要酶 1、LC3B 的蛋白表达↑	110

Snail-Snail 家族转录抑制因子 1; Drp1-动力相关蛋白 1; MDSCs-髓源抑制性细胞; iNOS-诱导型一氧化氮合酶; HSP90-热休克蛋白 90; SLC7A11-溶质载体家族 7 成员 11; TOPO-1-DNA 拓扑异构酶 I; SOD-超氧化物歧化酶; Hes1-发状分裂相关增强子 1; IKKβ-IκB 激酶; IκBα-NF-κB 抑制因子 α; NCOA4-核受体共激活因子 4; Keap1-Kelch 样 ECH 相关蛋白 1; TCF4-转录因子 4; DUSP11-双特异性磷酸酶 11。

Snail-snail family transcriptional repressor 1; Drp1-dynamamin-related protein 1; MDSCs-myeloid-derived suppressor cells; iNOS-inducible nitric oxide synthase; HSP90-heat shock protein 90; SLC7A11- solute carrier family 7 member 11; TOPO-1-DNA topoisomerase I; SOD-super oxide dismutase; Hes1-hairy and enhancer of split 1; IKKβ-IκB kinase; IκBα-NF-κB inhibitor α; NCOA4-nuclear receptor coactivator 4; Keap1-Kelch like ECH associated protein 1; TCF4-transcription factor 4; DUSP11-dual specificity phosphatase 11.

3 结语与展望

长期以来，结肠直肠癌逐步形成了以手术、化疗、放疗、分子靶向、免疫治疗等多途径参与的临床治疗模式。然而，面对治疗后的高复发率、潜在的不良反、耐药性和依从性等窘境，中医药因其疗效显著、安全性好、多靶点的治疗优势而备受关注。大量研究

表明，中药（复方、药对、单味中药及有效成分）显示出确切结肠直肠癌疗效与潜力，其作用机制主要涉及结肠直肠癌细胞增殖侵袭与转移、细胞凋亡、炎症抑制、免疫调节、肠道菌群的组成调整、协同增敏化疗药物等，这些效应与调控 Wnt/ β -catenin、PI3K/Akt/mTOR、NF- κ B、JNK 等通路有关（图 4）。

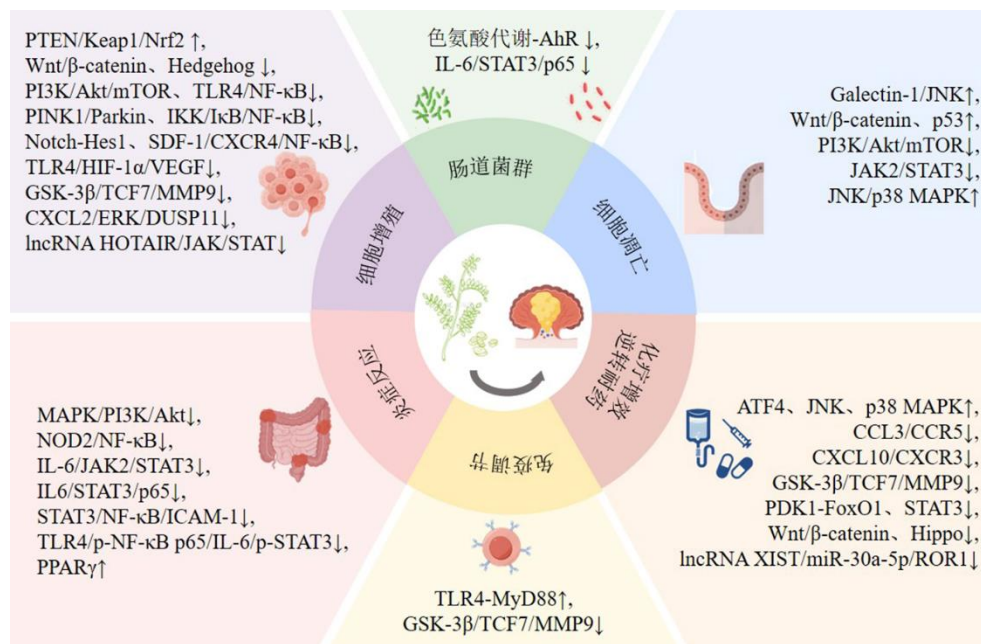


图 4 中药抗结肠直肠癌的作用机制网络图

Fig. 4 Network diagram of mechanism of traditional Chinese medicine against colorectal cancer

然而，目前的研究还存在诸多挑战：（1）临床多采用中药复方治疗结肠直肠癌，其相关高质量临床数据匮乏，这制约了对复方整体疗效与药效成分作用机制的准确评估及阐释。未来研究亟需构建中药抗结肠直肠癌的系统药理学模型，整合组学分析的多维数据，利用生物信息学和计算模型，高通量地模拟成分与结肠直肠癌相关靶点的相互作用，快速锁定潜在活性分子。在此基础上，可进一步反向优化复方组方配比，通过关联药效成分群、关键作用靶点和临床疗效数据来系统解析中药多组分体系的药效物质基础及其代谢转化规律，从而阐明中药治疗结肠直肠癌的现代科学内涵。（2）抗结肠直肠癌的中药复方或药对组分复杂、药理效应不清晰，限制了其研究及应用。基于张伯礼院士提出的“组分中药”策略，可将结构明确、药理作用清晰的有效成分进行配伍，在分子水平上探索多种活性成分协同、增效、减毒规律，同时揭示分子配伍协同的具体模式，以推动多组分协同机制研究。如黄芩厚朴汤中主要活性成分和厚朴酚、厚朴酚和黄芩苷组合在免疫抗

癌作用上表现出优于单药或双药或复方治疗的协同效应^[11]。（3）目前已有中药活性成分纳米粒、微球、脂质体等新型制剂靶向治疗结肠直肠癌的报道，解决了药物水溶性低、体内消除速度快、分布广等缺陷^[112-113]，但目前研究多为单一成分靶向给药系统。未来可基于“君臣佐使”的原则，构建抗结肠直肠癌的中药多组分靶向给药系统，实现中药组分的高效治疗。如中药活性组分作为“君药”和“臣药”，发挥抑制肿瘤生长等主导作用或协同增效，纳米载体作为“佐药”和“使药”，负责靶向递送和可控释放，实现疾病高效靶向治疗^[114]。

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] 侯立强, 赵义军, 杨志欣. 中药治疗结肠癌的药理作用机制 [J]. *中医药学报*, 2021, 49(6): 118-121.

- [3] 殷涛涛, 方奕雄, 惠菁华, 等. 中药活性成分逆转结肠癌耐药的药理作用机制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(11): 2357-2363.
- [4] 李海林, 万校基, 林春培. 基于关键词重要性和近邻传播聚类的主题分析研究 [J]. 情报学报, 2018, 37(5): 533-542.
- [5] Ma L L, Fang X J, Yin X, *et al.* Investigation of molecular mechanism of Banxia Xiexin Decoction in colon cancer via network pharmacology and *in vivo* studies [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 4961407.
- [6] 黄渝清, 王佳梅, 赖恒周, 等. 基于 PARG/PARP1/NF- κ B 通路探究半夏泻心汤抑制结肠癌细胞恶性表型的机制 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(2): 496-506.
- [7] Chan Y T, Cheung F, Zhang C, *et al.* Ancient Chinese medicine herbal formula Huanglian Jiedu Decoction as a neoadjuvant treatment of chemotherapy by improving diarrhea and tumor response [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 252.
- [8] 张艺凡, 贾苏杰, 刘静远, 等. 基于网络药理学和动物实验探讨黄连解毒汤通过 Bcl-2/Bax/Caspase-3 信号通路抗结肠腺瘤作用机制 [J]. 中医药导报, 2024, 30(11): 32-40.
- [9] 沈慧, 崔彦收, 杨旭杰. 黄芪桂枝五物汤联合运用化疗对大肠癌术后患者的肿瘤血管生长影响及疗效 [J]. 中成药, 2018, 40(11): 2603-2606.
- [10] Huang B, An H L, Gui M X, *et al.* Qingjie Fuzheng Granule prevents colitis-associated colorectal cancer by inhibiting abnormal activation of NOD2/NF- κ B signaling pathway mediated by gut microbiota disorder [J]. *Chin Herb Med*, 2025, 17(3): 500-512.
- [11] Dong Y J, Yang Q L, Niu R Y, *et al.* Modulation of tumor-associated macrophages in colitis-associated colorectal cancer [J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(12): 4443-4459.
- [12] Liu H Q, Yang R M, Zhong H Y, *et al.* Mechanism of Qingjie Fuzheng Granules in inhibiting colitis associated colorectal cancer by regulating TLR4 and IL-4R mediated macrophage polarization [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 344: 119511.
- [13] 焦蕉. 健脾消癌方调控结肠癌源性外泌体整合素 α 5- β 5 影响结肠癌肝转移的研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2022.
- [14] 贾茹, 张影茹, 邵诗芸, 等. 补肾解毒散结方调控 JAK/STAT3 信号通路抑制大肠癌侵袭转移的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(3): 1433-1436.
- [15] 张涛, 张馨月, 卢鑫, 等. 健脾清热活血方介导 microRNA-222-3p 调控 TGF- β 1、CDKN1B/p27 表达防治结肠癌的离体研究 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(8): 1863-1867.
- [16] 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.
- [17] Tian T T, Chen G, Sun K, *et al.* ChanLingGao alleviates intestinal mucosal barrier damage and suppresses the onset and progression of colorectal cancer in AOM/DSS murine model [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 143(Pt1): 113193.
- [18] Dai Y, Li F, Tang Y, *et al.* Lichong Decoction represses colorectal cancer progression via inhibiting the PINK1/Parkin pathway regulated by Rab27B [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 351: 119997.
- [19] Dong B Z, Yang Z J, Ju Q, *et al.* Anticancer effects of Fufang Yiliu Yin Formula on colorectal cancer through modulation of the PI3K/Akt pathway and Bcl-2 family proteins [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 704.
- [20] Feng H L, Yang Y P, Chen H, *et al.* Jiedu Xiaozheng Yin extract targets cancer stem cells by Wnt signaling pathway in colorectal cancer [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 337(Pt 1): 118710.
- [21] He S L, Hao L X, Chen Y L, *et al.* Chinese herbal Jianpi Jiedu Formula suppressed colorectal cancer growth *in vitro* and *in vivo* via modulating hypoxia-inducible factor 1 alpha-mediated fibroblasts activation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 337(Pt 1): 118753.
- [22] Chang Y L, Ou Q L, Zhou X H, *et al.* Jianpi Jiedu Decoction suppresses colorectal cancer growth by inhibiting M2 polarization of TAMs through the tryptophan metabolism-AhR pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 138: 112610.
- [23] Shang L R, Wang Y C, Li J X, *et al.* Mechanism of Sijunzi Decoction in the treatment of colorectal cancer based on network pharmacology and experimental validation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 302(Pt A): 115876.
- [24] Chen G R, Huang L L, Deng G F, *et al.* Qingre Huayu Jianpi Decoction suppresses colorectal tumorigenesis by inhibiting cancer stem cells and cancer-associated fibroblasts [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 347: 119722.
- [25] Wu Y G, Fang Y L, Li Y N, *et al.* A network pharmacology approach and experimental validation to investigate the anticancer mechanism of Qi-Qin-Hu-Chang Formula against colitis-associated colorectal cancer through induction of apoptosis via JNK/p38 MAPK signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 3): 117323.
- [26] Wu J M, Shao C, Dong Y, *et al.* Qu-yu-Jie-du Decoction maintenance therapy improves postoperative survival in metastatic colorectal cancer: A single-center randomized trial with 36-month follow-up [J]. *Phytomedicine*, 2025,

- 146: 157143.
- [27] 孟春芹, 刘先勇, 吴皞, 等. 健脾化痰方治疗结肠癌脾虚痰毒型的疗效及对肠道菌群和免疫功能的影响 [J]. 河北中医, 2023, 45(6): 944-947.
- [28] 牛泽基. 八珍汤加味治疗气血两虚型晚期结肠癌的临床观察及网络药理学探讨 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2023.
- [29] 黎智燊, 史清华, 张芸, 等. 健脾益肾方联合化疗对晚期老年结肠癌患者生存质量及安全性的研究 [J]. 湖南中医杂志, 2021, 37(8): 53-55.
- [30] 黄浩然, 赵杉, 王如然, 等. 扶正消瘤汤对湿热蕴结型晚期结肠癌术后患者生存率、生活质量及血清白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 的影响 [J]. 河北中医, 2021, 43(8): 1266-1271.
- [31] 王丹丹, 张科. 补中固本益胃方对中晚期结肠癌根治术后化疗患者疗效及免疫平衡、血清鱼精蛋白 1 的影响 [J]. 河北中医, 2020, 42(4): 507-511.
- [32] 严地雪. 健脾渗湿方联合化疗治疗结肠癌患者术后对免疫功能、远期预后的影响 [J]. 江西医药, 2021, 56(11): 1955-1958.
- [33] 杨琦, 孙正, 朱亦邈, 等. 黄芪-莪术配伍调控 EMT 对结肠癌 HT-29 细胞增殖、迁移和侵袭能力的影响 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(3): 736-743.
- [34] 孙若岚. 黄芪-莪术抗结肠癌配伍效应及调控肠道菌群介导的 SDF-1/CXCR4/NF- κ B 通路的机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [35] 顾俊菲, 孙若岚, 刘夫艳, 等. 黄芪-莪术配伍对结肠癌原位移植瘤模型小鼠 SDF-1/CXCR4/NF- κ B 信号通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(21): 63-72.
- [36] 梁立, 齐卓操, 杨心玥, 等. 黄芪莪术联合 5-氟尿嘧啶对 CT26.WT 原位移植瘤小鼠 CXCL10/CXCR3 轴和 CCL3/CCR5 轴表达的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(1): 62-72.
- [37] 郭文晖, 齐卓操, 关汉卿, 等. 黄芪-莪术配伍联合 5-氟尿嘧啶对 CT26.WT 结肠癌原位移植瘤模型小鼠中 Th17/Treg 平衡及肿瘤相关 mRNA 和蛋白表达的影响 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(1): 167-175.
- [38] 常澍晨. 白花蛇舌草-半边莲药对通过下调 SALL4 调控 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制结肠癌的作用机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2022.
- [39] 王方园, 王栋, 孔宪斌, 等. 基于网络药理学和分子对接研究丹参-赤芍药对治疗结肠癌的作用机制 [J]. 中草药, 2022, 53(18): 5731-5741.
- [40] Zhu D Y, Yuan S M, Chen C. *Hedyotis diffusa-Scutellaria barbata* (HD-SB) suppresses the progression of colorectal cancer cells via the hsa_circ_0039933/hsa-miR-204-5p/wnt11 axis [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 13331.
- [41] Sun R Q, Sun C, Yue Z, *et al.* *Astragali Radix-Curcumae Rhizoma* herb pair reduces the stemness of colorectal cancer cells through HIF-2 α / β -catenin pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 132: 155824.
- [42] Sun R L, Liang Y, Zhu S J, *et al.* Homotherapy-for-heteropathy of *Bupleurum chinense* DC.-*Scutellaria baicalensis* Georgi in treating depression and colorectal cancer: A network pharmacology and animal model approach [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 328: 118038.
- [43] 彭丽蓉. 仙鹤草-黄连药对干预结肠炎癌转化的作用与机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2022.
- [44] Wang C L, Yang B W, Wang X Y, *et al.* Targeting colorectal cancer with *Herba Patriniae* and *Coix seed*: Network pharmacology, molecular docking, and *in vitro* validation [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2024, 16(8): 3539-3558.
- [45] Chen M T, Zhong K Y, Tan J C, *et al.* Baicalein is a novel TLR4-targeting therapeutics agent that inhibits TLR4/HIF-1 α /VEGF signaling pathway in colorectal cancer [J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(11): e564.
- [46] 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.
- [47] Jia Y M, Chen L R, Guo S J, *et al.* Baicalin induced colon cancer cells apoptosis through miR-217/DKK1-mediated inhibition of Wnt signaling pathway [J]. *Mol Biol Rep*, 2019, 46(2): 1693-1700.
- [48] 林浩, 代伟宏, 刘昌江, 等. 基于 Hedgehog 信号通路的黄芩苷抗炎性结肠癌的机制研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2023, 35(5): 741-749.
- [49] 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- κ B signaling pathway [J]. *J Food Biochem*, 2022, 46(3): e13703.
- [50] Qin Y, Yu Y W, Yang C D, *et al.* Atractylenolide I inhibits NLRP3 inflammasome activation in colitis-associated colorectal cancer via suppressing Drp1-mediated mitochondrial fission [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 674340.
- [51] Zhang D, Li X F, Song D Q, *et al.* Atractylenolide III induces apoptosis by regulating the Bax/Bcl-2 signaling pathway in human colorectal cancer HCT-116 cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Anticancer Drugs*, 2022, 33(1): 30-47.
- [52] Li Y X, Wang Y P, Liu Z X, *et al.* Atractylenolide I induces apoptosis and suppresses glycolysis by blocking the JAK2/STAT3 signaling pathway in colorectal cancer cells [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 273.
- [53] Wang K L, Huang W, Sang X N, *et al.* Atractylenolide I inhibits colorectal cancer cell proliferation by affecting metabolism and stemness via Akt/mTOR signaling [J].

- Phytomedicine*, 2020, 68: 153191.
- [54] Zhang R J, Wang Z J, Yu Q Y, *et al.* Atractylenolide II reverses the influence of lncRNA XIST/miR-30a-5p/ROR1 axis on chemo-resistance of colorectal cancer cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(5): 3151-3165.
- [55] Sun Y, Liu Y, Cai Y, *et al.* Atractylenolide I inhibited the development of malignant colorectal cancer cells and enhanced oxaliplatin sensitivity through the PDK1-FoxO1 axis [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2022, 13(5): 2382-2392.
- [56] 冯子芳, 杨瑞宾. 白术多糖通过TLR4信号通路对结肠癌 CT26 荷瘤小鼠肿瘤生长及免疫调节的影响 [J]. *中成药*, 2022, 44(1): 231-235.
- [57] Feng Z F, Yang R B, Wu L S, *et al.* *Atractylodes macrocephala* polysaccharides regulate the innate immunity of colorectal cancer cells by modulating the TLR4 signaling pathway [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 7111-7121.
- [58] 肖娟. 黄芪多糖对结肠癌 LoVo 细胞生长的影响 [D]. 新乡: 新乡医学院, 2021.
- [59] 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肠癌自噬的影响 [J]. *天津医药*, 2023, 51(3): 240-245.
- [60] 王奇钰, 吴晗, 唐立垚, 等. 黄芪多糖对 VEGF-C 表达的抑制与结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.
- [61] 侯本超, 何志坚, 刘海云, 等. 黄芪甲苷对结肠癌 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.
- [62] 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.
- [63] Bian Y, Yin G, Wang G, *et al.* Degradation of HIF-1 α induced by curcumol blocks glutaminolysis and inhibits epithelial-mesenchymal transition and invasion in colorectal cancer cells [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39(5): 1957-1978.
- [64] Liu H W, Wang J, Tao Y X, *et al.* Curcumol inhibits colorectal cancer proliferation by targeting miR-21 and modulated PTEN/PI3K/Akt pathways [J]. *Life Sci*, 2019, 221: 354-361.
- [65] Gao J F, Hou D R, Hu P, *et al.* Curcumol increases the sensitivity of colon cancer to 5-FU by regulating Wnt/ β -catenin signaling [J]. *Transl Cancer Res*, 2021, 10(5): 2437-2450.
- [66] 王洪倩. 莪术油下调 OPN 基因表达抑制结肠癌细胞增殖及肝转移分子机制的研究 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2019.
- [67] Feng Y W, Deng L, Guo H R, *et al.* The anti-colon cancer effects of essential oil of *Curcuma phaeocalis* through tumour vessel normalisation [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 728464.
- [68] 朱婷婷, 厉挺, 赵叶芳. 甘草素调控 circ_0006916/microRNA-513a-3p 对结肠癌细胞 LoVo 生物行为的影响 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2021, 29(11): 809-814.
- [69] Huo X W, Liu D Y, Gao L, *et al.* Flavonoids extracted from licorice prevents colitis-associated carcinogenesis in AOM/DSS mouse model [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(9): 1343.
- [70] Zhao L X, Zhang Y M, Li Y J, *et al.* Therapeutic effects of ginseng and ginsenosides on colorectal cancer [J]. *Food Funct*, 2022, 13(12): 6450-6466.
- [71] Li X, Liu W, Geng C, *et al.* Ginsenoside Rg₃ suppresses epithelial-mesenchymal transition via downregulating Notch-Hes1 signaling in colon cancer cells [J]. *Am J Chin Med*, 2021, 49(1): 217-235.
- [72] Cong Z Y, Zhao Q, Yang B, *et al.* Ginsenoside Rh₃ inhibits proliferation and induces apoptosis of colorectal cancer cells [J]. *Pharmacology*, 2020, 105(5/6): 329-338.
- [73] Zong G F, Deng R, Pan Y H, *et al.* Ginseng polysaccharides ameliorate colorectal tumorigenesis through Lachnospiraceae-mediated immune modulation [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 307(Pt 2): 142015.
- [74] Wang C Z, Hou L F, Wan J Y, *et al.* Ginseng berry polysaccharides on inflammation-associated colon cancer: Inhibiting T-cell differentiation, promoting apoptosis, and enhancing the effects of 5-fluorouracil [J]. *J Ginseng Res*, 2020, 44(2): 282-290.
- [75] Yang L, Zheng L J, Xie X N, *et al.* Targeting PLA2G16 a lipid metabolism gene, by ginsenoside compound K to suppress the malignant progression of colorectal cancer [J]. *J Adv Res*, 2022, 36: 265-276.
- [76] Han B, Jiang P, Li Z X, *et al.* Coptisine-induced apoptosis in human colon cancer cells (HCT-116) is mediated by PI3K/Akt and mitochondrial-associated apoptotic pathway [J]. *Phytomedicine*, 2018, 48: 152-160.
- [77] Chen H T, Ye C X, Wu C H, *et al.* Berberine inhibits high fat diet-associated colorectal cancer through modulation of the gut microbiota-mediated lysophosphatidylcholine [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(7): 2097-2113.
- [78] Yan S H, Chang J Y, Hao X H, *et al.* Berberine regulates short-chain fatty acid metabolism and alleviates the colitis-associated colorectal tumorigenesis through remodeling intestinal flora [J]. *Phytomedicine*, 2022, 102: 154217.
- [79] Varlı M, Ji M, Kim E, *et al.* Emodin disrupts the KITENIN oncogenic complex by binding ErbB4 and suppresses

- colorectal cancer progression in dual blockade with KSRP-binding compound [J]. *Phytomedicine*, 2025, 136: 156247.
- [80] Song X Q, He H H, Zhang Y, *et al.* Mechanisms of action of triptolide against colorectal cancer: Insights from proteomic and phosphoproteomic analyses [J]. *Aging*, 2022, 14(7): 3084-3104.
- [81] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱和氧化苦参碱抗大肠癌药理作用研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2020, 43(6): 1189-1196.
- [82] 王蕊, 刘宏伟, 邵莹莹, 等. 槐定碱通过靶向 MAPKAPK2 抑制人结肠直肠癌的发展 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2019, 33(9): 722.
- [83] 金少举, 王蓉, 李海龙, 等. 氧化槐定碱通过下调 IKK/I κ B/NF- κ B 信号通路抑制结肠癌 SW480 细胞增殖 [J]. *中药药理与临床*, 2019, 35(2): 63-67.
- [84] 朱丽娟, 宋润泽, 罗慧英, 等. 当归挥发油对人结肠直肠癌 HCT-116 细胞增殖、迁移及凋亡的作用 [J]. *中成药*, 2022, 44(10): 3321-3325.
- [85] Ma J, Mei J, Lu J, *et al.* Ligustilide promotes apoptosis of cancer-associated fibroblasts via the TLR4 pathways [J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 135: 110991.
- [86] 刘博, 张传凤, 马克龙, 等. 基于 STAT-3/NF- κ B/ICAM-1 通路探讨丹皮酚缓解小鼠结肠炎相关性结肠癌的作用机制 [J]. *安徽中医药大学学报*, 2021, 40(1): 88-92.
- [87] Yue M, Li S Q, Yan G Q, *et al.* Paeoniflorin inhibits cell growth and induces cell cycle arrest through inhibition of FoxM1 in colorectal cancer cells [J]. *Cell Cycle*, 2018, 17(2): 240-249.
- [88] Wang L, Wang R, Wei G Y, *et al.* Cryptotanshinone alleviates chemotherapy-induced colitis in mice with colon cancer via regulating fecal-bacteria-related lipid metabolism [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 163: 105232.
- [89] Ge T R, Li H Z, Xiang P, *et al.* Tanshinone II_A induces ferroptosis in colorectal cancer cells through the suppression of SLC7A11 expression via the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Eur J Med Res*, 2025, 30(1): 576.
- [90] 于剑, 李佳琦, 周怡婷, 等. 穿心莲内酯通过 Hippo 通路调控伊立替康对结肠癌 HT-29 细胞凋亡及 TOPO-1 表达影响 [J]. *临床军医杂志*, 2020, 48(11): 1332-1334.
- [91] Budiati A S, Sagitaras I B, Nurhayati I P, *et al.* Attenuation of hyperplasia in lung parenchymal and colonic epithelial cells in DMBA-induced cancer by administering *Andrographis paniculata* Nees extract using animal model [J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2021, 32(4): 497-504.
- [92] Liu C F, Rokavec M, Huang Z K, *et al.* Curcumin activates a ROS/Keap1/Nrf2/miR-34a/b/c cascade to suppress colorectal cancer metastasis [J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30(7): 1771-1785.
- [93] Zhou M T, Li R, Lian G Y, *et al.* Tetrahydrocurcumin alleviates colorectal tumorigenesis by modulating the SPP1/CD44 axis and preventing M2 tumor-associated macrophage polarization [J]. *Phytomedicine*, 2025, 141: 156674.
- [94] 谢涛, 杨正强, 徐文武, 等. 冬凌草化学成分、药理作用及临床应用研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53(1): 317-325.
- [95] Zhou F Y, Gao H Y, Shang L R, *et al.* Oridonin promotes endoplasmic reticulum stress via TP53-repressed TCF4 transactivation in colorectal cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 150.
- [96] Wang Z F, Cui Q F, Shi L, *et al.* Network pharmacology-based prediction and verification of shikonin for treating colorectal cancer [J]. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2022, 17(3): 297-311.
- [97] Zhang N, Peng F, Wang Y J, *et al.* Shikonin induces colorectal carcinoma cells apoptosis and autophagy by targeting galectin-1/JNK signaling axis [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(1): 147-161.
- [98] Chen B C, Tu S L, Zheng B A, *et al.* Schizandrin A exhibits potent anticancer activity in colorectal cancer cells by inhibiting heat shock factor 1 [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(3): BSR20200203.
- [99] Pu Z C, Zhang W W, Wang M H, *et al.* Schisandrin B attenuates colitis-associated colorectal cancer through SIRT1 linked SMURF2 signaling [J]. *Am J Chin Med*, 2021, 49(7): 1773-1789.
- [100] Hu J N, Wang Y M, Zhang H, *et al.* Schisandra B, a representative lignan from *Schisandra chinensis*, improves cisplatin-induced toxicity: An *in vitro* study [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(2): 658-671.
- [101] Lee P K, Co V A, Yang Y, *et al.* Bioavailability and interactions of schisandrin B with 5-fluorouracil in a xenograft mouse model of colorectal cancer [J]. *Food Chem*, 2025, 463(Pt 3): 141371.
- [102] Sun J G, Wang Z P, Yun Y L, *et al.* Schisandrin B exerts anti-colorectal cancer effect through CXCL2/ERK/DUSP11 signaling pathway [J]. *Cancer Cell Int*, 2025, 25(1): 97.
- [103] Zhu L Q, Zhang L, Zhang J, *et al.* Evodiamine inhibits high-fat diet-induced colitis-associated cancer in mice through regulating the gut microbiota [J]. *J Integr Med*, 2021, 19(1): 56-65.
- [104] Byun W S, Bae E S, Kim W K, *et al.* Antitumor activity of rutaecarpine in human colorectal cancer cells by suppression of Wnt/ β -catenin signaling [J]. *J Nat Prod*,

- 2022, 85(5): 1407-1418.
- [105] 庞林荣, 陈俊, 陆静尔, 等. 槲皮素对 HSP-27 敲减结肠癌 SW480 细胞增殖、迁移和侵袭的影响及作用机制研究 [J]. 中药材, 2021, 44(6): 1470-1476.
- [106] Liang X, Xie R X, Su J F, *et al.* Inhibition of RNA polymerase III transcription by Triptolide attenuates colorectal tumorigenesis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 217.
- [107] Jiang X, Cao G, Gao G Y, *et al.* Triptolide decreases tumor-associated macrophages infiltration and M2 polarization to remodel colon cancer immune microenvironment via inhibiting tumor-derived CXCL12 [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(1): 193-204.
- [108] Yu Y, Chen D D, Wu T, *et al.* Dihydroartemisinin enhances the anti-tumor activity of oxaliplatin in colorectal cancer cells by altering PRDX2-reactive oxygen species-mediated multiple signaling pathways [J]. *Phytomedicine*, 2022, 98: 153932.
- [109] Dai X S, Chen W, Qiao Y, *et al.* Dihydroartemisinin inhibits the development of colorectal cancer by GSK-3 β /TCF7/MMP9 pathway and synergies with capecitabine [J]. *Cancer Lett*, 2024, 582: 216596.
- [110] Huang Z Y, Gan S, Zhuang X R, *et al.* Artesunate inhibits the cell growth in colorectal cancer by promoting ROS-dependent cell senescence and autophagy [J]. *Cells*, 2022, 11(16): 2472.
- [111] Gao Q, Sheng Q S, Yang Z J, *et al.* Honokiol-magnolol-baicalin possesses synergistic anticancer potential and enhances the efficacy of anti-PD-1 immunotherapy in colorectal cancer by triggering GSDME-dependent pyroptosis [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(13): 2417022.
- [112] Bai S B, Sun Y, Cheng Y, *et al.* MCP mediated active targeting calcium phosphate hybrid nanoparticles for the treatment of orthotopic drug-resistant colon cancer [J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 367.
- [113] Du L, Min H, Meng Y K, *et al.* LRG1-targeted camptothecin nanomicelles with simultaneous delivery of olaparib for enhanced colorectal cancer chemotherapy [J]. *Nano Lett*, 2025, 25(8): 3130-3140.
- [114] Jiang Y W, Xu H C, Wu J L, *et al.* A hierarchically assembled oral formulation with drug-convertible carriers for targeted ulcerative colitis therapy through a three-pronged strategy [J]. *Adv Compos Hybrid Mater*, 2025, 8(4): 280.

[责任编辑 赵慧亮]