

# 基于 Hippo 信号通路探讨中医药治疗结直肠癌的研究进展

曾朔<sup>1</sup>, 胡素芹<sup>2\*</sup>, 胡洋<sup>1</sup>, 罗磊<sup>2</sup>, 李明彦<sup>2</sup>, 张勤生<sup>2\*</sup>

(1. 河南中医药大学, 郑州 450046; 2. 河南中医药大学第二附属医院, 郑州 450002)

**[摘要]** 结直肠癌作为发病率和死亡率在全球范围内排名前列的恶性消化道肿瘤,其每年的新发病例也在不断增加。虽然存在放疗、化疗和手术等常规治疗手段,但缺乏早期诊断、预后差及耐药性等问题也给结直肠癌患者带来巨大的困扰。结直肠癌的发病机制复杂多样,因此寻求安全有效、可靠且多靶点的治疗方案已成为临床的迫切需求。Hippo 信号通路与肿瘤发生、癌细胞侵袭和迁移及耐药性等机制密切相关,能广泛参与结直肠癌的发生发展,靶向该通路来防治癌症已成为近年来的重要研究方向。中医药具有多方位、多途径和多靶点的作用优势,通过提高患者免疫功能、改善生活质量和延长生存时间等功能已成为抗结直肠癌的重要治疗手段。研究发现,中药活性成分黄酮类、萜类、酚类、生物碱类、醌类、木脂素类和皂苷类等,及中药复方加味四君子汤、解毒三根汤、健脾解毒方和祛瘀解毒汤对 Hippo 信号通路具有显著的靶向作用,可通过诱导结直肠癌细胞自噬和凋亡、抑制上皮间质转化、逆转肿瘤耐药性、阻滞癌细胞周期等机制来发挥抗结直肠癌作用。该文就国内外有关中医药调控 Hippo 信号通路来防治结直肠癌的作用机制研究进行检索总结并作一综述,以期对临床上防治结直肠癌的中医药应用和新药研发提供新的参考和思路。

**[关键词]** Hippo 信号通路; 中医药; 结直肠癌; 研究进展

**[中图分类号]** R256;R285;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)08-0297-09

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20251326

**[网络出版地址]** <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20250604.1056.001>

**[网络出版日期]** 2025-06-04 13:38:43 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



## Treatment of Colorectal Cancer with Traditional Chinese Medicine Based on Hippo Signaling Pathway: A Review

ZENG Shuo<sup>1</sup>, HU Suqin<sup>2\*</sup>, HU Yang<sup>1</sup>, LUO Lei<sup>2</sup>, LI Mingyan<sup>2</sup>, ZHANG Qinsheng<sup>2\*</sup>

(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;

2. The Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China)

**[Abstract]** Colorectal cancer, a leading malignant gastrointestinal tumor globally in terms of incidence and mortality, has seen a consistent annual rise in newly diagnosed cases. While conventional therapies like radiotherapy, chemotherapy, and surgery are available, problems such as lack of early diagnosis, poor prognosis, and drug resistance remain significant burdens for patients. Given the complex and diverse pathogenesis of colorectal cancer, there is an urgent clinical need for safe, effective, reliable, and multi-targeted therapeutic strategies. The Hippo signaling pathway, closely linked to mechanisms like tumorigenesis, cancer cell invasion, migration, and drug resistance, extensively participates in the occurrence and development of colorectal cancer, so targeting the signaling pathway for cancer prevention and treatment has become a crucial research direction in recent years. Traditional Chinese medicine (TCM) offers multi-faceted, multi-pathway, and multi-target advantages and becomes an important therapy for colorectal cancer by enhancing patients' immunity, improving the life quality, and prolonging survival. Studies show that the active components of TCM, including flavonoids, terpenoids, phenols, alkaloids, quinones, lignans, and saponins, as

**[收稿日期]** 2025-03-07

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(82305074);国家中医药管理局中国中医药科技发展中心联合研究项目(CXZH202304);河南省中医药传承与创新人才工程(仲景工程)中医药学科领军人才项目(豫卫中医函[2021]08号);2022年度河南省重点研发与推广专项(科技攻关)支持项目(222102310240);河南省中医药科学研究专项(2023ZY2074)

**[第一作者]** 曾朔,在读硕士,住院医师,从事消化系统疾病的中西医结合防治及内镜下诊疗研究,E-mail:1076971847@qq.com

**[通信作者]** \*张勤生,博士,主任医师,从事消化系统疾病的中西医结合防治及内镜下诊疗研究,E-mail:ZhangQS0725@163.com;

\*胡素芹,博士,主治医师,从事消化系统疾病的中西医结合防治及内镜下诊疗研究,E-mail:18568228052@163.com

well as TCM compounds such as modified Sijunzi decoction, Jiedu Sangen decoction, Jianpi Jiedu compound, and Quyu Jiedu decoction, exhibit significant targeting effects on the Hippo signaling pathway. These TCMs can exert an anti-colorectal cancer effect through various mechanisms, such as inducing cancer cell autophagy and apoptosis, inhibiting epithelial-mesenchymal transition, reversing drug resistance of the tumor, and blocking the cancer cell cycle. This paper reviewed and analyzed Chinese and international research on the action mechanisms of TCM in regulating the Hippo signaling pathway for the prevention and treatment of colorectal cancer with a comprehensive overview presentation, aiming to provide new references and ideas for the clinical application of TCM and the development of new pharmacological agents in the prevention and treatment of colorectal cancer.

**[Keywords]** Hippo signaling pathway; traditional Chinese medicine; colorectal cancer; research progress

据估计,2022年在全球范围内,结直肠癌(CRC)新增病例超过190万例,死亡病例达90.4万例,其发病率位居全球第3,死亡率位居全球第2<sup>[1]</sup>。在CRC的发病机制中,涉及多种因素,包括饮食、吸烟、过度饮酒、肥胖、肠道微生物群、糖尿病、久坐不动的生活方式及基因突变等<sup>[2]</sup>。CRC最常出现的症状是便血、排便习惯改变,其他症状包括疲劳、食欲下降、发热、恶心及腹痛等<sup>[3]</sup>。CRC的标准和传统治疗方法包括对可切除的CRC进行手术切除,以及对不可切除的CRC采用放疗、化疗、免疫治疗及其联合治疗方案。尽管有这些治疗手段,但仍有近一半的患者会出现无法治愈的复发性CRC<sup>[4]</sup>。因此,寻求一种安全有效且能快速应用于临床的新型防治CRC治疗手段已迫在眉睫。

中医有着悠久的发展历史,凭借其独特的辨证论治观念和整体观念,在恶性肿瘤的防治中发挥着重要作用。近年来,许多基础实验和临床研究已证实,中医药在治疗CRC方面效果良好,能够有效提高CRC患者的免疫功能,改善生活质量,并延长生存时间<sup>[5]</sup>。Hippo信号通路调控包括发育、细胞增殖、干细胞功能、组织再生、体内平衡和器官大小等多种生物学过程,失调的Hippo信号通路与肿瘤发生、癌细胞侵袭和迁移及耐药性等机制密切相关<sup>[6]</sup>。在CRC的发生和发展过程中,Hippo信号通路已变得极为重要,是极具吸引力的CRC治疗干预潜在靶点。针对Hippo信号通路核心激酶级联反应进行靶向调控,可以为改善CRC患者临床治疗效果提供新的契机<sup>[7]</sup>。CRC在中医中属于“肠瘤”“息肉肉痔”“瘰疬”“积聚”等范畴,病机为脾虚使正气不足,导致湿热、瘀血、毒邪等病理产物积聚,从而化生为癌,其病位在大肠,并与肝脾密切相关<sup>[8]</sup>。CRC的中医治疗原则应涉及健脾补气、清热化湿、活血化痰和解毒抗癌等方法<sup>[9]</sup>。目前,靶向Hippo信号通路来防治CRC的中药活性成分和复方的研究正越来越多,因此本文就国内外有关中医药调控Hippo信号通路来防治CRC的作用机制研究进行检索总结并作综述,以期为临床上防治CRC的中医药应用和新药研发提供新的参考和思路。

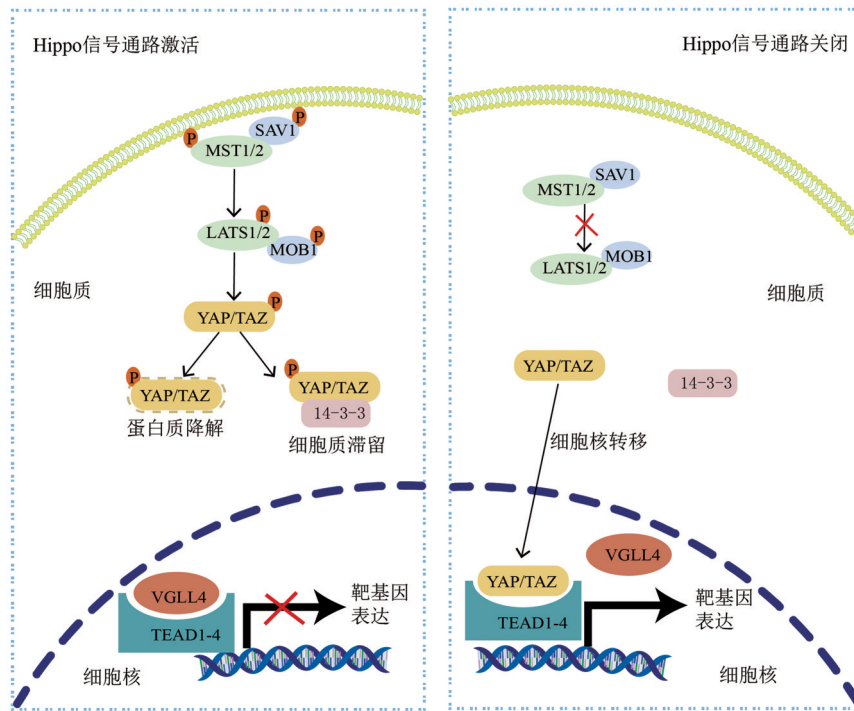
## 1 Hippo信号通路概述

Hippo信号通路最初在果蝇中被发现,是一条在进化上高度保守的信号级联通路,调控着许多生物学过程。哺乳动物Hippo信号通路的核心由STE20样激酶1/2(MST1/2)、大肿瘤抑制激酶1/2(LATS1/2)、下游效应分子Yes相关蛋白(YAP)及具有PDZ结合基序的转录共激活因子(TAZ)组成<sup>[10]</sup>。当MST1/2与Salvador同源蛋白1(SAV1)在一起时,

会对LATS1/2进行磷酸化并使其激活。随后,LATS1/2激酶与MOB激酶激活因子1A(MOB1A)结合,对下游效应分子YAP及TAZ进行磷酸化。磷酸化后的YAP和TAZ会与14-3-3蛋白结合,滞留在细胞质中,并通过促进YAP/TAZ的泛素化及被蛋白酶体降解来降低细胞质中YAP/TAZ的水平,从而丧失他们的转录共激活能力<sup>[11]</sup>。YAP和TAZ是Hippo信号通路的主要下游转录共激活因子。Hippo信号通路能通过调节YAP/TAZ的活性来控制器官大小,调控细胞增殖、凋亡和代谢,并参与肿瘤的起始、进展、转移及耐药过程<sup>[12]</sup>。当Hippo信号通路关闭时,去磷酸化的YAP会与TAZ形成二聚体,并进入细胞核,会与TEA结构域转录因子1-4(TEAD1-4)相互作用,从而诱导靶基因的转录,这些靶基因包括结缔组织生长因子(CTGF)、富含半胱氨酸蛋白61(CYR61)和N-钙黏蛋白(N-cadherin)等<sup>[13]</sup>。Hippo信号通路在包括CRC在内的多种人类癌症类型中常常处于失活状态。此外,YAP作为Hippo信号通路中的主要下游效应子,被认为是癌症中的致癌基因。YAP的细胞核积累及YAP靶基因表达的升高在CRC的肿瘤发生、进展和转移过程中发挥着重要作用<sup>[14]</sup>。JIANG等<sup>[15]</sup>分析了YAP蛋白在人类蛋白质图谱计划的组织学标本中的表达,发现YAP在正常结肠组织中表达较弱,但在CRC组织中表达较强。总之,无论肿瘤位置如何,人CRC组织中YAP表达在mRNA和蛋白质水平上均存在上调。因此,在CRC中降低YAP的过表达水平可能会有更好的治疗效果。Hippo信号通路处于激活和关闭状态时的分子机制见图1。

## 2 Hippo信号通路在结直肠癌中的作用机制

**2.1 调控结直肠癌细胞自噬** 自噬性细胞死亡被定义为一种非凋亡性或非坏死性的程序性细胞死亡方式,自噬会分解并清除细胞内有缺陷的成分,比如细胞质部分、受损或多余的细胞器及发生错误折叠的蛋白质,其目的是维持细胞内稳态<sup>[16]</sup>。研究发现过度激活自噬会导致CRC细胞死亡。Hippo信号通路各组分与自噬之间的相互作用影响着生理过程和癌症进展<sup>[17]</sup>。XIANG等<sup>[18]</sup>实验表明重楼皂苷VII处理能促进LATS1与MST2和MOB1的结合,升高肿瘤组织中磷酸化(p)-LATS1、微管相关蛋白1轻链3 II(LC3 II)和苜蓿素1(BECN1)的水平,降低YAP和p62蛋白(p62)的水平,激活Hippo信号通路,诱导自噬和细胞凋亡以抑制人乳腺癌细胞增殖。JIN等<sup>[19]</sup>研究发现在结直肠癌SW620和HCT116细胞中过表达YAP可降低LC3 II与LC3 I的比值,而敲低细胞中的YAP会导致LC3 II蛋白水平升高,这提示LC3 II水平



注: 14-3-3. 14-3-3 蛋白家族; VGLL4. 含有 VGLI 样基序的蛋白 4

图1 Hippo 信号通路处于激活和关闭状态时的分子机制

Fig. 1 Molecular mechanisms of Hippo signaling pathway when it is activated and closed

与 YAP 表达呈负相关, YAP 负向调控 CRC 细胞自噬, 激活自噬可以抑制 YAP 诱导的 CRC 进展。

**2.2 调控结直肠癌细胞凋亡** 细胞凋亡是最为人熟知的一种程序性细胞死亡形式, 其作为一种关键的生理机制, 能够限制细胞数量的扩增, 既可以维持组织内稳态, 也可以清除潜在有害的细胞, 比如有 DNA 损伤的细胞。外源性凋亡途径(通过细胞表面死亡受体接受外部刺激)和内源性凋亡途径(在基因毒性应激下由线粒体介导的调控)都通过协调多种蛋白质[如 B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)家族成员]来调节细胞凋亡这一复杂过程<sup>[20]</sup>。Hippo 信号通路在通过调节细胞分化、增殖及凋亡性细胞死亡来维持器官生长和大小方面发挥着主导作用<sup>[21]</sup>。Hippo 信号通路的异常调节会导致细胞不受控制地增殖, 并抑制细胞凋亡, 最终引发一系列疾病, 包括恶性肿瘤<sup>[22]</sup>。SHEN 等<sup>[23]</sup>研究发现上皮极性支架蛋白 Scribble 的上调会降低 LATS1/2 和 MOB1A/B 的表达, 进而抑制 YAP 的磷酸化, 从而在体外促进 CRC 细胞增殖并抑制细胞凋亡。Bcl-2 是一种可显著抑制细胞凋亡的癌基因, WANG 等<sup>[24]</sup>实验发现 Bcl-2 和 YAP 的 mRNA 和蛋白水平在 CRC 复发患者中均高表达, 敲低 YAP 会下调 Bcl-2 的表达, 进而促进胱天蛋白酶-3(Caspase-3)的裂解和气皮素 E (Gasdermin E)的裂解, 并逆转具核梭杆菌对化疗诱导的细胞焦亡的抑制作用。TANG 等<sup>[25]</sup>发现从海洋真菌中提取的海松烷型二萜能下调 YAP 和 TAZ 的表达, 激活 Hippo 信号通路, 同时显著降低 Bcl-2 mRNA 表达, 显著上调促凋亡调节因子 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)和肿瘤抑制基因肿瘤蛋白 p53 (TP53) mRNA 表达, 从而促进结肠癌 HCT116 和 LOVO 细

胞的凋亡。

**2.3 调控结直肠癌上皮间质转化** Hippo 信号通路的异常与癌症进展相关, 其会促进癌细胞增殖和提高癌细胞的转移侵袭能力。上皮-间质转化(EMT)在肿瘤发生发展过程中起着重要作用, Hippo 信号通路与其密切相关<sup>[26]</sup>。研究表明在 CRC 中激活 EMT 会升高 N-cadherin 和波形蛋白(Vimentin)的表达, 同时降低 E-cadherin 的蛋白水平<sup>[27]</sup>。HUANG 等<sup>[28]</sup>研究发现 EF-hand 结构域蛋白 D1 的过表达促进了 p-LATS1、p-YAP1 和 p-TAZ 的生成, 有效地阻止了 YAP1/TAZ 进入细胞核并与 TEAD1 相互作用, 激活了 Hippo 信号通路, 并增加了 E-cadherin 的水平, 降低了 N-cadherin、Vimentin、基质金属蛋白酶(MMP)-2 和 MMP-9 的表达, 减弱了 EMT 过程, 从而抑制 CRC 细胞的生长和转移。由此看来, 激活 Hippo 信号通路来抑制 CRC 的 EMT 对于 CRC 的治疗具有重大意义。

**2.4 调控结直肠癌细胞耐药** 肿瘤耐药性一直是癌症治疗中最棘手的问题, 关键信号通路分子的突变、抗凋亡蛋白表达的增加、处于静止状态或具有耐药性的肿瘤细胞的存在及药物外排泵过度激活等耐药机制都是导致癌症治疗失败的潜在原因<sup>[29]</sup>。肿瘤耐药性也是 CRC 治疗的重要障碍, 其中 Hippo 信号通路的失活被认为是 CRC 化疗耐药性发展过程中的关键介导因素<sup>[30]</sup>。WANG 等<sup>[31]</sup>发现转录因子活化蛋白 2C(TFAP2C)过表达能降低 p-MST1/2、p-LATS1 和 p-YAP 水平, 增加细胞核 YAP 和 TAZ 水平, 抑制 Hippo 信号通路, 并升高下游基因 CTGF、CYR61、同源框蛋白 A1(HOXA1)、性别决定区 Y 框蛋白 9(SOX9)的表达水平, 从而促进 CRC 细胞的干性和化疗耐药性, 而沉默 TFAP2C 会逆转上述效果。

LI等<sup>[32]</sup>发现敲低层粘连蛋白 $\alpha 3$ 亚基(LAMA3)可以通过调节 Hippo/YAP 信号通路,提高结肠癌细胞对奥沙利铂的敏感性,从而进一步抑制结肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭,同时增加结肠癌细胞的凋亡。而 YAP 的过表达能显著抵消因敲低 LAMA3 而导致的结肠癌细胞对奥沙利铂敏感性的增强。综上,深入探索 Hippo 信号通路的作用机制能为克服 CRC 的化疗耐药性提供新的思路。

**2.5 阻滞结肠癌细胞周期** 在大多数人类恶性肿瘤中,细胞周期会异常发展,而对细胞周期的调控是癌症中抑制 CRC 细胞增殖的关键机制<sup>[33]</sup>。Hippo 肿瘤抑制通路能被细胞极性、DNA 损伤等细胞周期停滞信号刺激激活,从而限制肿瘤的进展和形成<sup>[34]</sup>。WANG 等<sup>[35]</sup>发现锌指蛋白 280A 表达下调能增加 MST1/2、LATS1 和 YAP 的磷酸化表达,降低 YAP 和 TAZ 表达,激活 Hippo 信号通路,并降低细胞周期蛋白(Cyclin) $D_2$ 、Cyclin $B_1$ 、细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)1 和 CDK6 mRNA 和蛋白表达水平,从而诱导 CRC 细胞发生 G<sub>1</sub> 期或 S 期阻滞。YANG 等<sup>[36]</sup>发现 MOB1A 的降解会阻断 LATS1 和 YAP 的磷酸化级联反应,从而抑制 Hippo 信号通路。稳定后的 YAP 会到细胞核中,并与 TAZ 协同作用,调节转录因子 TEAD 的活性,进而导致原癌基因蛋白(C-Myc)、Cyclin $D_1$  和 CDK4 等靶基因的表达,从而促进 CRC 细胞增殖。因此,通过调控 Hippo 信号通路来阻滞 CRC 细胞周期具有巨大的治疗潜力。

### 3 中医药调控 Hippo 信号通路治疗结直肠癌的作用

#### 3.1 中药活性成分

**3.1.1 黄酮类** 车前子具有清热利湿等功效,芹菜素(apigenin)是一种天然黄酮类化合物,是车前子等植物的重要化学成分。田越<sup>[37]</sup>发现 Apigenin 能显著抑制葡萄糖转运蛋白、糖酵解关键酶及 YAP、TAZ、TEAD1 的蛋白表达水平,升高 Bax/Bcl-2 蛋白表达,通过靶向有氧糖酵解来调控 Hippo 信号通路,从而诱导人结肠癌细胞系 HCT116 的凋亡,抑制其增殖。黄芩具有清热燥湿、解毒等功效,黄芩素(baicalein)是来源于黄芩中的一种黄酮类化合物。孟祥彩等<sup>[38]</sup>研究发现 baicalein 能下调磷酸化的非受体蛋白酪氨酸激酶 Src(p-Src)表达,上调 LATS1、YAP 的磷酸化水平,激活 LATS1/YAP 信号通路,进而增加 YAP 的细胞质分布,从而抑制人结肠癌 HT-29 细胞的增殖和克隆,并增加其对伊立替康的敏感性。木蝴蝶属于清热解毒类中药,白杨素(chrysin)是一种黄酮类化合物,能从木蝴蝶等中药中提取。张雯等<sup>[39]</sup>发现 Chrysin 能够降低 YAP 的表达,同时上调 E-cadherin 的蛋白表达,下调 N-cadherin、Vimentin 及蜗牛家族转录因子(Snail)的蛋白表达,从而抑制 HCT-116 细胞及 HCT-116 肺转移裸鼠模型肿瘤的 EMT 过程和侵袭转移能力。半枝莲具有清热解毒、散瘀止血和定痛的功效,野黄芩苷(SCU)是从半枝莲等植物中提取的天然黄酮类化合物之一。杨寒等<sup>[40]</sup>发现 SCU 能明显上调 MST1、LATS1 的表达水平,下调 YAP1、TAZ 及其下游靶点 C-Myc 的表达水平,激活 Hippo 信号通路,同时显著升高 Bax、Caspase-9 和 Caspase-3 mRNA 表达水平,降低 Bcl-2 mRNA 表达水平,从而诱导 HCT116 细胞凋

亡,并抑制其增殖和迁移。

综上,黄酮类化合物芹菜素、黄芩素、白杨素及野黄芩苷可靶向 Hippo 信号通路,通过诱导肿瘤细胞凋亡、增强癌细胞化疗敏感性和抑制 EMT 等机制来发挥抗 CRC 功效。

**3.1.2 萜类** 白花蛇舌草具有清热解毒和利湿通淋之功效,熊果酸(UA)是白花蛇舌草中被广泛研究的一种五环三萜类化合物。HU 等<sup>[41]</sup>实验发现 UA 和阿霉素联合应用能显著上调 Ras 相关区域家族蛋白 1A(Rassf1A)、MST1/2、SAV1 的表达水平及 p-MOB1/MOB1 和 p-YAP/YAP,下调磷酸化蛋白激酶 B(p-Akt)、CTGF 的表达,激活 Hippo 和抑制 Akt 信号通路,同时增加裂解的多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(cleaved PARP)、cleaved Caspase-9 和 E-cadherin 的表达,减少 CDK4、CDK6、Cyclin $D_1$  及间充质标志物 MMP-9 和尿激酶型纤溶酶原激活剂(uPA)的产生,从而促进 HCT116 和 HT-29 细胞凋亡、G<sub>1</sub> 期细胞周期停滞及 EMT 抑制,并抑制 HCT116 异种移植裸鼠肿瘤的增殖。莪术具有破血行气和消积止痛的功效,莪术醇(curcumol)是从中药莪术根茎的挥发油中提取的重要生物活性成分。微小核糖核酸-30a-5p(miR-30a-5p)发挥着肿瘤抑制因子的作用,YU 等<sup>[42]</sup>研究发现 curcumol 处理可增加 miR-30a-5p 的表达和激活 Hippo 信号通路,下调 YAP1、 $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)和 MMP-2 的表达,上调 MST-1、LATS1、p-YAP1 和 E-cadherin 的表达,进而抑制 HCT116 细胞和 HCT116 异种移植裸鼠模型肿瘤的 EMT、侵袭和迁移。雷公藤具有活血通络、消肿解毒等功效,雷公藤红素(celastrol)是一种从雷公藤中提取的三萜类化合物。WANG 等<sup>[43]</sup>研究发现 celastrol 能激活热休克转录因子 1(HSF1)/肝激酶 1(LKB1)/腺苷酸活化蛋白激酶 $\alpha$ (AMPK $\alpha$ )/p-YAP 信号通路,从而增加  $\beta$ -catenin 的降解,进而减少增殖细胞核抗原(PCNA)、C-Myc、存活蛋白(Survivin)、CYR61 和 Cyclin $D_1$  的表达,增加 cleaved PARP 的表达,从而促进 SW480 和 HCT116 细胞及 CRC 小鼠模型肿瘤细胞凋亡,并抑制其增殖。天花粉具有清热、消肿排脓等功效,葫芦素 B(CuB)是一种四环三萜类化合物,存在于天花粉等植物中。周彤等<sup>[44]</sup>发现 CuB 能下调 YAP 及其下游靶分子 CYR61 和 C-Myc 的表达水平,上调 LATS1 的表达水平,同时降低前体胱天蛋白酶-3(pro-Caspase-3)的表达,增加 cleaved PARP 的表达,通过调节 Hippo/YAP 信号通路来抑制 SW620 和 HT29 细胞的增殖、侵袭和迁移,并促进其凋亡。

因此,萜类化合物熊果酸、莪术醇、雷公藤红素和葫芦素 B 可调控 Hippo 信号通路,通过诱导 CRC 细胞凋亡、细胞周期阻滞和抑制 EMT 等机制来发挥抗癌作用。

**3.1.3 酚类** 虎杖具有清热解毒、利湿退黄、散瘀止痛等功效,白藜芦醇(Res)是一种天然的多酚类化合物,能从虎杖等植物中提取。QIN 等<sup>[45]</sup>发现 Res 能增加 YAP 磷酸化,同时降低 YAP 总蛋白水平及 YAP 下游基因 CTGF 和 CYR61 的 mRNA 表达,可能通过激活 Hippo/YAP 信号通路并部分干扰 YAP 和 TEAD 之间的相互作用,进而诱导 HCT116 细胞凋亡和抑制其增殖,而与维替泊芬联合可增强其抗癌作用。厚朴具有燥湿、行气、消积等功效,和厚朴酚(HNK)作为传统中

药材厚朴的主要生物活性成分之一,是一种双酚类化合物。刘晓璐等<sup>[46]</sup>实验发现HNK能通过增加转化生长因子- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) 的表达来激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK) 信号通路,进而促进 YAP 的磷酸化,从而抑制人结肠癌 SW620 细胞的增殖和诱导其凋亡。姜黄具有活血行气和通经止痛的功效,姜黄素 (curcumin) 是姜黄的活性成分之一,属于多酚类化合物。朱敬<sup>[47]</sup>研究表明 curcumin 能以剂量依赖性的方式增强 LATS1 的表达,通过上调 LATS1 激活 Hippo 信号通路,从而降低细胞质中 YAP 的表达,并进一步抑制胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)/磷脂酰肌 3-蛋白激酶 (PI3K)/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号通路活性,同时上调 LC3 II 的蛋白表达,下调 p62、C-Myc 和 CTGF 的蛋白表达,从而诱导 HCT116 和 SW620 细胞及 SW620 皮下移植瘤裸鼠模型细胞死亡性自噬,并抑制其增殖、迁移和侵袭。

由此可见,酚类化合物白藜芦醇、和厚朴酚、姜黄素能靶向 Hippo 信号通路,通过诱导肿瘤细胞凋亡、自噬、增强抗癌药物疗效等机制对 CRC 发挥抑制作用。

**3.1.4 生物碱类** 苦参具有清热燥湿等功效,苦参碱 (matrine) 作为传统中草药苦参的主要活性成分之一,属于生物碱类化合物。ZHANG 等<sup>[48]</sup>实验表明 matrine 能促进 LATS2 的表达,通过 LATS2/Hippo 信号通路激活线粒体延长因子 1 (MIEF1) 相关的线粒体分裂,进而增强线粒体活性氧 (ROS) 介导的氧化应激,促进促凋亡因子 Caspase-9 和 Bax 的产生及细胞色素 C 的释放,显著降低 Bcl-2 和 Survivin 的产生,从而抑制 SW480 细胞的存活和增殖。益母草具有活血消肿、清热解毒等功效,益母草碱 (Leo) 是益母草中含有的主要生物活性生物碱。胡嘉芮等<sup>[49]</sup>实验表明 Leo 能降低 YAP、CTGF、CYR61 的表达,抑制 YAP 的激活,同时降低 PCNA、多药耐药关联蛋白 1 (MRP1)、P-糖蛋白 (PGP) 的 mRNA 表达,升高 Bax 的 mRNA 表达,通过调控 Hippo/YAP 信号通路来抑制 LOVO 细胞增殖、化疗耐药和促进其凋亡。小叶黄杨根具有清热解毒、活血化痰和除湿止痛等功效,黄杨碱 (CVB-D) 是一种从小叶黄杨根中提取的生物碱成分。刘怡曼<sup>[50]</sup>发现 CVB-D 能抑制伴侣蛋白携带 T 复合多肽 1 亚基 3 (CCT3) 蛋白的表达,上调 p-YAP 蛋白表达,激活 Hippo/YAP 信号通路,同时增加细胞周期依赖性蛋白激酶抑制因子 1A (p21)、细胞周期蛋白依赖激酶抑制因子 2A (p16)、LC-3 的表达,通过抑制 CCT3 来调控 Hippo/YAP 信号通路,进而诱导 CRC 细胞系 HCT116、SW480 和 RKO 及 CRC 小鼠模型细胞自噬、衰老,从而抑制 CRC 细胞的增殖。

综上,生物碱类化合物苦参碱、益母草碱、黄杨碱可调控 Hippo 信号通路,通过诱导癌细胞凋亡和自噬、减弱癌细胞化疗耐药性等机制来发挥抗 CRC 功效。

**3.1.5 醌类** 紫草具有清热凉血、活血解毒和透疹消斑的功效,紫草素 (Shi) 是紫草的主要活性成分之一。ZHU 等<sup>[51]</sup>发现 Shi 能促进 YAP 磷酸化并降低 YAP 的表达,显著上调 LC3 II 的表达和促进 p62 的降解,诱导结直肠癌 HCT116 和 SW620 细胞自噬,进而发挥对 CRC 的增殖抑制作用。丹参具有活血祛瘀、清心凉血和消痈等功效,丹参酮 II<sub>A</sub> (Tan II<sub>A</sub>)

是一种从中药丹参根部发现的生物活性分子。QIAN 等<sup>[52]</sup>研究发现, Tan II<sub>A</sub> 与白细胞介素-2 (IL-2) 联合疗法能增加 MST1 和倒立式蛋白 2 (INF2) 的表达,激活 MST1/Hippo 信号通路和 INF2 相关的线粒体分裂,同时增加线粒体 ROS 水平,上调 Bax、Caspase-9、Caspase-3 及前裂变蛋白动力相关蛋白 1 (Drp1) 和裂变蛋白 1 (Fis1) 的表达,下调 CDK4、CyclinD<sub>1</sub>、三磷酸腺苷 (ATP) 水平及抗裂变蛋白线粒体融合蛋白 2 (Mfn2) 和视神经萎缩蛋白 1 (OPA1) 的表达,从而增强 CRC 细胞系 SW480 的凋亡、细胞周期阻滞和增殖抑制。

因此,醌类化合物紫草素和 Tan II<sub>A</sub> 可靶向 Hippo 信号通路,通过诱导 CRC 细胞自噬、凋亡及细胞周期阻滞等机制来发挥抗癌作用。

**3.1.6 木脂素类** 牛蒡子具有解毒消肿等功效,拉帕酚 F (LAF) 是一种从牛蒡子中提取的木脂素。LI 等<sup>[53]</sup>实验表明 LAF 能使 14-3-3r 蛋白的表达显著增加,导致 YAP 及 C-Myc 和 Bcl-2 等靶蛋白的表达水平少,继而使 SW480 细胞和 SW480 异种移植裸鼠肿瘤细胞凋亡增加及生长受到抑制。连翘具有清热解毒和消肿散结等功效,连翘苷 (Phi) 是一种提取于连翘的木脂素类化合物。郑成富等<sup>[54]</sup>发现 Phi 能显著升高 LATS1 和 p-YAP/YAP 的蛋白表达,激活 Hippo/YAP 信号通路,同时显著降低 MMP-2、MMP-9 及 N-cadherin 表达,升高 E-cadherin 表达,从而抑制人结肠癌 LS180 细胞的增殖、EMT 及迁移与侵袭。此外,与对照组相比,Phi 组裸鼠移植瘤的 LATS1 和 p-YAP/YAP 表达水平均明显升高,肿瘤增殖受到显著抑制。

由此可见,木脂素类化合物拉帕酚 F 和连翘苷能调控 Hippo 信号通路,通过诱导肿瘤细胞凋亡和抑制 EMT 等机制对 CRC 发挥抑制作用。

**3.1.7 皂苷类** 重楼具有清热解毒、消肿止痛等功效,重楼皂苷 I (PP I) 是一种从重楼中提取的生物活性化合物。任宇亮等<sup>[55]</sup>发现 PP I 能上调 LATS1、YAP 的磷酸化水平,下调 YAP 及其下游靶标 CTGF 和 Survivin 蛋白的表达,激活 Hippo 信号通路,同时显著增加 Cleaved PARP、LC3 II 的表达,减少 pro-Caspase-3 和 pro-Caspase-8 的表达,诱导结直肠癌 RKO 和 HRT18 细胞凋亡和自噬,进而抑制其增殖。人参具有大补元气等功效,人参皂苷 Compound K (GCK) 是人参中的一种有效成分。YANG 等<sup>[56]</sup>实验发现 CRC 组织中脂肪特异性磷脂酶 A2 (PLA2G16) 的高表达与 CRC 患者的不良预后相关。GCK 可以降低 PLA2G16 蛋白的表达,下调 YAP/TAZ 细胞核蛋白表达及其下游靶基因 HOXA1 和 SOX9 mRNA 表达,激活 Hippo 信号通路,并降低 Snail1、锌指 E 盒结合同源盒蛋白 1 (ZEB1)、MMP-9、Vimentin 的蛋白表达,升高 E-cadherin 的蛋白表达,从而抑制 HT29 和 SW480 细胞及 CRC 异种移植裸鼠模型癌细胞的增殖、EMT、迁移和侵袭。桔梗具有消痈排脓等功效,桔梗皂苷 D (PD) 是从桔梗中提取的一种主要生物活性单体。WANG 等<sup>[57]</sup>发现在奥沙利铂耐药的 LOVO (OXF-LOVO) 细胞中,细胞核内的 YAP 水平有所升高,而 PD 显著降低了 YAP 的核转位及核转录激活作用,使其化疗敏感性增强。

综上,皂苷类化合物重楼皂苷 I、人参皂苷 Compound K、桔梗皂苷 D 可调控 Hippo 信号通路,通过诱导癌细胞凋亡和自噬、抑制 EMT 及增强化疗敏感性等机制来发挥抗 CRC 功效。

**3.1.8 苦木素类** 鸦胆子具有清热燥湿、杀虫解毒和止痢截疟的功效,鸦胆子素(BR)是从鸦胆子中提取的主要苦木素类化合物之一,对多种癌症均具有良好的抗癌活性。HUANG 等<sup>[58]</sup>发现 BR 能增加抑制蛋白结构域包含蛋白 4 (ARRDC4)的基因表达,抑制 PI3K 和激活 Hippo 信号通路,减少 YAP1/TAZ 的细胞核转移,从而显著抑制 CRC 小鼠模型细胞的增殖、EMT 进程、迁移和侵袭。

**3.1.9 芪类** 何首乌具有解毒消痈等功效,白皮杉醇(PTL)属于芪类化合物,常见于何首乌等中药中,具有显著的抗癌潜力。ZHOU 等<sup>[59]</sup>开发了一种仿生纳米颗粒递送系统 CMD-BHQ3-PTL/DOX@RBCM,该系统能有效地将 PTL 递送至肿瘤部位和促进 LATS1 和 MST1 的磷酸化,调控 Hippo/YAP1/SOX9 信号通路,并显著抑制干细胞相关基因 Nanog、八聚体结合转录因子-4(Oct-4)、分化簇 133(CD133)和分化簇 44(CD44)的表达,进而抑制 SW480 和 LOVO 肿瘤干细胞及 CRC 小鼠模型肿瘤干细胞相关的增殖、侵袭和转移,有效地解决了体内特异性和生物相容性方面的难题。中药活性成分调控 Hippo 信号通路抗结直肠癌的作用机制总结见增强出版附加材料。

**3.2 中药复方** 相较于单一功效的中药,中药复方成分更加复杂多样,且是在中医基础理论指导下,根据患者病机、体征和症状进行整体分析和辨证论治,拥有君臣佐使配伍的众多中药组成及针对患者的个体化治疗方案,其对 CRC 的疗效已在临床得到广泛验证<sup>[60]</sup>。

加味四君子汤是在四君子汤原方基础上加予半枝莲、山楂、白花蛇舌草等药物,具有益气健脾、清热解毒等功效。乔大伟<sup>[61]</sup>通过构建 CRC 肝转移脾虚证病证结合小鼠模型,发现加味四君子汤可能通过调控 Hippo 信号通路,增加 YAP 的磷酸化和减少 YAP 的产生来抑制 CRC 肝转移肿瘤增殖。解毒三根汤是浙江省中医院用于治疗 CRC 已有数十年历史的方剂,由藤梨根、水杨梅根和虎杖根组成,具有清热解毒、抗癌抑瘤和活血化瘀等功效。YUAN 等<sup>[62]</sup>发现经解毒三根汤干预后,结直肠癌 SW480 细胞和 SW480 细胞肝转移小鼠模型肿瘤组织中 E-cadherin 的水平升高,而 N-cadherin、YAP 和 TAZ 的表达水平降低。总之,解毒三根汤通过激活 Hippo 信号通路逆转 EMT,并抑制 SW480 细胞的侵袭和转移。来自上海中医药大学附属曙光医院的大肠癌治疗经验方健脾解毒方,由黄芪、白术、党参、薏苡仁、野葡萄藤及八月札共 6 味中药组成,集健脾清热、消肿散结等功效于一体。于浩等<sup>[63]</sup>研究发现健脾解毒方能提高 MST1 及 YAP 的磷酸化水平,激活 Hippo 信号通路,同时上调 E-cadherin 蛋白表达,下调 N-cadherin、Vimentin 和 Snail 蛋白表达,从而抑制人肠癌细胞系 SW620 的 EMT 进程及转移侵袭。此外,通过构建 SW620 细胞肺转移裸鼠模型,进一步发现健脾解毒方干预后的肠癌肺转移病灶体积和 YAP 表达均减少。祛瘀解毒汤

由土鳖虫、地榆、白花蛇舌草、熟党参等药物组成,具有活血化瘀、清热解毒、益气健脾和理气宽中之功效。韩甜甜等<sup>[64]</sup>发现与空白对照组相比,祛瘀解毒汤给药组结肠癌 HCT116 干细胞肿瘤标志物 CD133、CD44 及 YAP 蛋白表达水平均显著降低,并且 E-cadherin 表达显著升高,上述结果提示祛瘀解毒汤可能通过调控 Hippo 信号通路来抑制结肠癌 HCT116 肿瘤干细胞的增殖、迁移和侵袭。中药复方调控 Hippo 信号通路抗结直肠癌的作用机制总结见增强出版附加材料。中医药调控 Hippo 信号通路抗结直肠癌的作用机制见图 2。

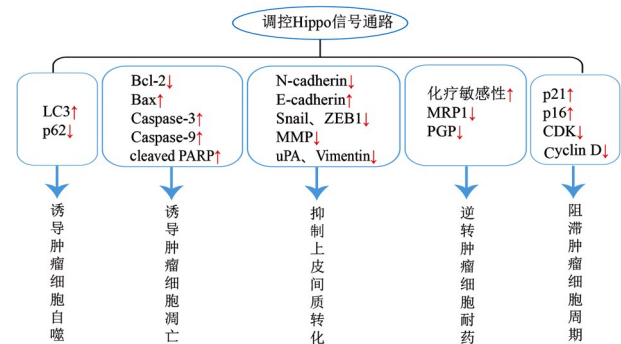


图 2 中医药调控 Hippo 信号通路抗结直肠癌的作用机制

Fig. 2 Mechanism of traditional Chinese medicine against colorectal cancer through Hippo signaling pathway

#### 4 总结与展望

综上所述,Hippo 信号通路是一个复杂的级联反应通路,最终能通过调节 YAP/TAZ 的活性来影响靶基因的转录,进而参与 CRC 的发生发展,中医药可通过靶向该信号通路来发挥显著的抗 CRC 作用。通过总结可以发现,中药活性成分的来源主要为清热药、活血化瘀药、补虚药、祛风湿药和利水渗湿药,兼有解表药、止咳化痰平喘药和化湿药,而中药复方的来源也主要为清热药、活血化瘀药、补虚药等。上述中药活性成分和中药复方的来源,与前文所述中医理论对 CRC 病因病机及治疗原则的理解相契合,进一步印证了中药活性成分和复方的研究需以中医传统理论的整体观念和辨证论治为指导。中药活性成分黄酮类、萜类、酚类、生物碱类、醌类、木脂素类、皂苷类、苦木素类和芪类,以及中药复方加味四君子汤、解毒三根汤、健脾解毒方和祛瘀解毒汤,均表现出对 Hippo 及其交互信号通路的调控作用,主要通过诱导 CRC 细胞自噬和凋亡、抑制上皮间质转化、逆转肿瘤耐药性、阻滞细胞周期来抑制 CRC 的增殖和转移。

目前关于防治 CRC 的相关研究还存在一些不足:①中医药靶向 Hippo 信号通路治疗 CRC 的机制复杂,当前的研究主要集中在对上皮间质转化和凋亡的调控,部分研究涉及肿瘤耐药、自噬及细胞周期,应进一步加大对其他机制的探索和挖掘。②Hippo 信号通路和 PI3K/Akt 等通路间存在着串扰关联,上下游涵盖大量靶点,整个调控体系极为繁杂,可借助转录组学、蛋白质组学、代谢组学等多组学手段,全方位、系统性地剖析在中医药介入后,Hippo 信号通路及其串扰通路里基因、蛋白质及代谢产物的动态演变情况,探寻潜在的

关键作用靶点和生物标识物。③当下,中医药治疗CRC的研究在体外细胞层面集中,而体内实验却相对匮乏,这种失衡的研究现状难以全面和准确地剖析中医药的抗癌药理机制。未来,一方面要增加实验动物的样本量,多构建不同类型的动物模型;另一方面,需借助活体成像、基因编辑等新技术对体内实验进行优化,增强动物实验和临床试验的关联性,并探究中药与其他疗法的协同抗癌效果,为CRC临床治疗注入新方案。

尽管当前中医药调控Hippo信号通路在动物和细胞实验中取得一定成果,不过从基础研究迈向临床应用的转化要开展大规模、多中心、随机对照临床试验,并建立严格的质量标准体系和开展转化医学研究,促进基础研究成果快速转化,让基于Hippo信号通路研究的中医药治疗方法能尽快造福CRC患者。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3):229-263.
- [2] STEFANI C, MIRICESCU D, STANESCU S, et al. Growth factors, PI3K/Akt/mTOR and MAPK signaling pathways in colorectal cancer pathogenesis: Where are we now?[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, doi: 10.3390/ijms221910260.
- [3] ALZAHIRANI S M, AL DOGHAIHER H A, AL-GHAFARI A B. General insight into cancer: An overview of colorectal cancer (Review)[J]. *Mol Clin Oncol*, 2021, 15(6):271.
- [4] KUMAR A, GAUTAM V, SANDHU A, et al. Current and emerging therapeutic approaches for colorectal cancer: A comprehensive review[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2023, 15(4):495-519.
- [5] CHEN J F, WU S W, SHI Z M, et al. Traditional Chinese medicine for colorectal cancer treatment: Potential targets and mechanisms of action[J]. *Chin Med*, 2023, 18(1):14.
- [6] LV L, ZHOU X. Targeting Hippo signaling in cancer: Novel perspectives and therapeutic potential[J]. *Med Comm (2020)*, 2023, 4(5):e375.
- [7] MOHAMMADPOUR S, TORSHIZI ESFAHANI A, SARPASH S, et al. Hippo signaling pathway in colorectal cancer: Modulation by various signals and therapeutic potential[J]. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2024, 2024:5767535.
- [8] 张北平,魏玮,李爱民,等. 结直肠腺瘤及早期结直肠癌中西医结合诊治专家共识(2021)[J]. *中医杂志*, 2022, 63(10):989-997.
- [9] ZHANG B P, WEI W, LI A M, et al. Expert Consensus on the diagnosis and treatment of colorectal adenoma and early rectal cancer with integrated traditional Chinese and western medicine (2021)[J]. *J Tradit Chin Med*, 2022, 63(10):989-997.
- [10] 陈璇. 从炎-癌转化动态探析健脾解毒法防治结直肠癌[J]. *中医学报*, 2024, 39(10):2081-2084.
- [11] CHEN X. Invigorating spleen and resolving toxin in prevention and treatment of colorectal cancer from perspective of inflammation-to-cancer transition. [J]. *Acta Chin Med*, 2024, 39(10):2081-2084.
- [12] XU W, SHI Z, YU X, et al. Salvanolic acid B exerts an anti-hepatocellular carcinoma effect by regulating the Hippo/YAP pathway and promoting pSmad3L to pSmad3C simultaneously [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 939:175423.
- [13] LI S, HAO L, LI N, et al. Targeting the Hippo/YAP1 signaling pathway in hepatocellular carcinoma: From mechanisms to therapeutic drugs (Review)[J]. *Int J Oncol*, 2024, 65(3):88.
- [14] HE J, LI G, WU Y, et al. Traditional Chinese medicine JianPiHuaTan formula improving quality of life and survival in patients with colorectal cancer through RAS/RAF downstream signaling pathways[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15:1391399.
- [15] YAO J, WAN H, ZHANG J, et al. Tubuloside B, a major constituent of *Cistanche deserticola*, inhibits migration of hepatocellular carcinoma by inhibiting Hippo-YAP pathway[J]. *Phytomedicine*, 2024, 129:155552.
- [16] WANG Y, JIN S S, LI D T, et al. Improving the anti-tumor effect of EGCG in colorectal cancer cells by blocking EGCG-induced YAP activation[J]. *Am J Cancer Res*, 2023, 13(4):1407-1424.
- [17] JIANG L, ZHANG J, XU Q, et al. YAP promotes the proliferation and migration of colorectal cancer cells through the Glut3/AMPK signaling pathway[J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(4):312.
- [18] RAJENDRAN P, RENU K, ALI E M, et al. Promising and challenging phytochemicals targeting LC3 mediated autophagy signaling in cancer therapy[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2024, 12(10):e70041.
- [19] HUANG Z, GAN S, ZHUANG X, et al. Artesunate inhibits the cell growth in colorectal cancer by promoting ROS-dependent cell senescence and autophagy [J]. *Cells*, 2022, 11(16):36006884.
- [20] XIANG Y C, PENG P, LIU X W, et al. *Paris saponin VII*, a Hippo pathway activator, induces autophagy and exhibits therapeutic potential against human breast cancer cells[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(6):1568-1580.
- [21] JIN L, CHEN Y, CHENG D, et al. YAP inhibits autophagy and promotes progression of colorectal cancer via upregulating Bcl-2 expression[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(5):457.
- [22] CARNEIRO B A, EL-DEIRY W S. Targeting apoptosis in cancer therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(7):395-417.
- [23] MF N M, ARUNACHALAM S, SHEIKH A, et al.  $\alpha$ -Bisabolol: A dietary sesquiterpene that attenuates apoptotic and nonapoptotic cell death pathways by regulating the mitochondrial biogenesis and endoplasmic reticulum stress-hippo signaling axis in doxorubicin-induced acute cardiotoxicity in rats [J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2024, 7(9):2694-2705.
- [24] YOU W, DI A, ZHANG L, et al. Effects of wogonin on the growth and metastasis of colon cancer through the Hippo signaling pathway[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(2):2586-2597.
- [25] SHEN H, HUANG C, WU J, et al. SCRIB promotes proliferation and metastasis by targeting Hippo/YAP signalling in colorectal

- cancer[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 656359.
- [24] WANG N, ZHANG L, LENG X X, et al. *Fusobacterium nucleatum* induces chemoresistance in colorectal cancer by inhibiting pyroptosis via the Hippo pathway[J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2333790.
- [25] TANG P, LIU D, WU Z, et al. Inhibitory effects and mechanism of the natural compound *Diaporthein B* extracted from marine-derived fungi on colon cancer cells[J]. *Molecules*, 2022, 27(9): 2944.
- [26] AKRIDA I, BRAVOU V, PAPADAKI H. The deadly cross-talk between Hippo pathway and epithelial-mesenchymal transition (EMT) in cancer[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(10): 10065-10076.
- [27] WANG H, ZHANG H, SUN Z, et al. GABAB receptor inhibits tumor progression and epithelial-mesenchymal transition via the regulation of Hippo/YAP1 pathway in colorectal cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(8): 1953-1962.
- [28] HUANG Q, TANG X, GAN C, et al. EFHD1 activates SIK3 to limit colorectal cancer initiation and progression via the hippo pathway[J]. *J Cancer*, 2025, 16(4): 1348-1362.
- [29] DAS P K, ISLAM F, LAM A K. The roles of cancer stem cells and therapy resistance in colorectal carcinoma[J]. *Cells*, 2020, doi: 10.3390/cells9061392.
- [30] ZHANG Z, CHEN L, YANG Q, et al. INHBA regulates Hippo signaling to confer 5-FU chemoresistance mediated by cellular senescence in colon cancer cells[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2024, 171: 106570.
- [31] WANG X, SUN D, TAI J, et al. TFAP2C promotes stemness and chemotherapeutic resistance in colorectal cancer via inactivating hippo signaling pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 27.
- [32] LI J, YU Y, ZENG R, et al. Knockdown of LAMA3 enhances the sensitivity of colon cancer to oxaliplatin by regulating the Hippo-YAP pathway[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2025, 1871(3): 167665.
- [33] LI H, ZHANG Y, MOU X, et al. Interference with PLA2G16 promotes cell cycle arrest and apoptosis and inhibits the reprogramming of glucose metabolism in multiple myeloma cells by modulating the Hippo/YAP signaling pathway[J]. *Anticancer Drugs*, 2024, 35(10): 902-911.
- [34] ZINATIZADEH M R, MIRI S R, ZARANDI P K, et al. The hippo tumor suppressor pathway (YAP/TAZ/TEAD/MST/LATS) and EGFR-RAS-RAF-MEK in cancer metastasis[J]. *Genes Dis*, 2021, 8(1): 48-60.
- [35] WANG X, SUN D, TAI J, et al. ZNF280A promotes proliferation and tumorigenicity via inactivating the hippo-signaling pathway in colorectal cancer[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2019, 12: 204-213.
- [36] YANG P, ZHANG D, WANG T, et al. CAF-derived exosomal WEE2-AS1 facilitates colorectal cancer progression via promoting degradation of MOB1A to inhibit the Hippo pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(9): 796.
- [37] 田越. 芹菜素抑制结肠癌细胞增殖功效及机理研究[D]. 聊城: 聊城大学, 2023.
- TIAN Y. Study on the efficacy and mechanism of apigenin inhibiting the proliferation of colon cancer cells[D]. Liaocheng: Liaocheng University, 2023.
- [38] 孟祥彩, 刘洋, 武玉, 等. 黄芩素在伊立替康抑制结肠癌细胞增殖中的作用研究[J]. *陕西中医*, 2022, 43(12): 1682-1685.
- MENG X C, LIU Y, WU Y, et al. Baicalein enhances inhibitory effect of irinotecan on proliferation of colon cancer cells[J]. *Shaanxi J Tradit Chin Med*, 2022, 43(12): 1682-1685.
- [39] 张雯, 刘赞心, 万盟, 等. 白杨素调控 YAP 介导的 EMT 进程抑制人结肠癌 HCT-116 细胞转移的机制研究[J]. *中国药学杂志*, 2020, 55(23): 1948-1954.
- ZHANG W, LIU Y X, WAN M, et al. The inhibition mechanism of chrysin on the metastasis of human colon cancer HCT-116 cells by regula-ting YAP-mediated EMT process[J]. *Chin Pharm J*, 2020, 55(23): 1948-1954.
- [40] 杨寒, 任珊, 刘茂伦, 等. 基于 Hippo 信号通路的野黄芩苷抗结直肠癌 HCT116 细胞的研究[J]. *天然产物研究与开发*, 2023, 35(1): 22-32.
- YANG H, REN S, LIU M L, et al. Suppression of colorectal cancer HCT116 cells by scutellarin via regulation of Hippo signaling pathway[J]. *Nat Prod R&D*, 2023, 35(1): 22-32.
- [41] HU D, MENG R Y, NGUYEN T V, et al. Inhibition of colorectal cancer tumorigenesis by ursolic acid and doxorubicin is mediated by targeting the Akt signaling pathway and activating the Hippo signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2023, 27(1): 11.
- [42] YU D, LIU H, QIN J, et al. Curcumol inhibits the viability and invasion of colorectal cancer cells via miR-30a-5p and Hippo signaling pathway[J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(4): 299.
- [43] WANG S, MA K, ZHOU C, et al. LKB1 and YAP phosphorylation play important roles in Celastrol-induced  $\beta$ -catenin degradation in colorectal cancer[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2019, 11: 1758835919843736.
- [44] 周彤, 杨书胜, 罗明洲, 等. 葫芦素 B 通过抑制 Hippo-YAP 通路抑制结肠癌细胞转移的机制研究[J]. *湖北医药学院学报*, 2020, 39(1): 16-21, 2, 105.
- ZHOU T, YANG S S, LUO M Z, et al. Cucurbitacin B inhibits hippo-YAP signaling pathway and exerts anticancer activity in colorectal cancer cells[J]. *J Hubei Univ Med*, 2020, 39(1): 16-21, 2, 105.
- [45] QIN X, LUO H, DENG Y, et al. Resveratrol inhibits proliferation and induces apoptosis via the Hippo/YAP pathway in human colon cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 636 (Pt 1): 197-204.
- [46] 刘晓璐, 马妍, 刘荣兴, 等. 和厚朴酚抑制结肠癌 SW620 细胞增殖与 TGF- $\beta$ /p38 MAPK/Hippo 信号传导的关系[J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(11): 1577-1584.
- LIU X L, MA Y, LIU R X, et al. Inhibitory growth effect of honokiol and TGF- $\beta$ <sub>1</sub>/p38 MAPK/Hippo signaling pathway in human colon cancer cells[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2021, 37 (11): 1577-1584.
- [47] 朱敬. 两种中草药提取物调控结肠癌细胞自噬的作用及机制研究[D]. 北京: 北京工业大学, 2020.

- ZHU J. Effect and mechanism of two Chinese herbal medicine extracts regulating autophagy of colon cancer cells[D]. Beijing: Beijing University of Technology, 2020.
- [48] ZHANG Y, WANG M, XU X, et al. Matrine promotes apoptosis in SW480 colorectal cancer cells via elevating MIEF1-related mitochondrial division in a manner dependent on LATS2-Hippo pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12): 22731-22741.
- [49] 胡嘉芮, 李占林, 渠少博, 等. 益母草碱调节Hippo-YAP信号通路对结肠癌细胞增殖、凋亡和化疗耐药性的影响[J]. *解剖学研究*, 2024, 46(6): 559-565.
- HU J R, LI Z L, QU S B, et al. Effect of Leonurine on proliferation, apoptosis, and chemotherapy resistance of colon cancer cells by regulating the Hippo-YAP signaling pathway[J]. *Anat Res*, 2024, 46(6): 559-565.
- [50] 刘怡曼. 黄杨碱抗结直肠癌及其分子作用机制研究[D]. 天津: 天津中医药大学, 2021.
- LIU Y M. Study on anti-colorectal cancer activity and mechanism of cycloviobuxine D [D]. Tianjin: Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [51] ZHU J, ZHAO L, LUO B, et al. Shikonin regulates invasion and autophagy of cultured colon cancer cells by inhibiting yes-associated protein[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(6): 6117-6125.
- [52] QIAN J, FANG D, LU H, et al. Tanshinone II<sub>A</sub> promotes IL2-mediated SW480 colorectal cancer cell apoptosis by triggering INF2-related mitochondrial fission and activating the Mst1-Hippo pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108: 1658-1669.
- [53] LI X, LIN Y Y, TAN J Y, et al. Lappaol F, an anticancer agent, inhibits YAP via transcriptional and post-translational regulation [J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1): 619-628.
- [54] 郑成富, 周贵丰, 李青, 等. 连翘苷通过激活Hippo-YAP信号通路抑制结肠癌LS180细胞的恶性生物学行为[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2024, 31(6): 566-572.
- ZHENG C F, ZHOU G F, LI Q, et al. Phillyrin inhibits the malignant biological behaviors of colon cancer LS180 cells through activation of the Hippo/YAP signaling pathway[J]. *Chin J Cancer Biother*, 2024, 31(6): 566-572.
- [55] 任宇亮, 欧虹灵, 吴慧, 等. 重楼皂苷 I 激活Hippo信号诱导结肠癌细胞凋亡及自噬的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(19): 126-135.
- REN Y L, OU H L, WU H, et al. Mechanism of polyphyllin I extract in activating hippo signal to induce apoptosis and autophagy of colorectal cancer cells[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2023, 29(19): 126-135.
- [56] YANG L, ZHENG L, XIE X, 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.
- [57] WANG C H, BASKARAN R, NG S S, et al. Platycodin D confers oxaliplatin resistance in colorectal cancer by activating the LATS2/YAP1 axis of the hippo signaling pathway[J]. *J Cancer*, 2023, 14(3): 393-402.
- [58] HUANG Q H, ZHANG J, CHO W C S, et al. Brusatol suppresses the tumor growth and metastasis of colorectal cancer via upregulating ARRDC4 expression through modulating PI3K/YAP1/TAZ pathway[J]. *Phytomedicine*, 2023, 109: 154567.
- [59] ZHOU M, NIU H, HUANG G, et al. Biomimetic nano-delivery of small-molecule piceatannol modulates tumor stemness and suppresses colorectal cancer metastasis via Hippo/YAP1/SOX9 signaling[J]. *Small*, 2025, 21(2): e2407191.
- [60] 王峥, 张春泽. 基于整体观念对中药治疗结肠癌相关研究的多层次分析[J]. *药学学报*, 2025, 60(3): 559-572.
- WANG Z, ZHANG C Z. Analysis of the research on the treatment of colorectal cancer with traditional Chinese medicine at different levels based on the holistic concept[J]. *Acta Pharm Sin*, 2025, 60(3): 559-572.
- [61] 乔大伟. 基于Hippo信号通路探讨结肠癌肝转移脾虚证及中药干预机制[D]. 扬州: 扬州大学, 2020.
- QIAO D W. Based on hippo signaling pathway to explore the colorectal cancer liver metastasis spleen deficiency syndrome and Chinese medicine intervention [D]. Yangzhou: Yangzhou University, 2020.
- [62] YUAN L, ZHOU M, WASAN H S, et al. Jiedu Sangen decoction inhibits the invasion and metastasis of colorectal cancer cells by regulating EMT through the hippo signaling pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 1431726.
- [63] 于浩, 呼雪庆, 张影茹, 等. 健脾解毒方通过Hippo信号通路抑制大肠癌上皮间质转化的机制研究[J]. *上海中医药杂志*, 2023, 57(7): 42-50.
- YU H, HU X Q, ZHANG Y R, et al. Mechanism of Jianpi Jiedu formula to inhibit epithelial mesenchymal transition of colorectal cancer through Hippo signaling pathway[J]. *Shanghai J Tradit Chin Med*, 2023, 57(7): 42-50.
- [64] 韩甜甜, 李丹华, 林丽珠, 等. 祛瘀解毒汤对结肠癌HCT116干细胞的抑制作用研究[J]. *中药材*, 2020, 43(3): 694-698.
- HAN T T, LI D H, LIN L Z, et al. Study on the inhibitory effect of Quyu Jiedu decoction on HCT116 stem cells of colon cancer [J]. *J Chin Med Mater*, 2020, 43(3): 694-698.

[责任编辑 张丰丰]