

藤梨抗癌方调控STAT3信号通路靶向M2型巨噬细胞抑制小鼠结直肠腺瘤癌变的作用机制

刘访¹, 迟凯月², 吴青秀¹, 石星², 邹江梅², 保明俊^{3*}, 曹波^{1*}

(1. 贵州中医药大学第一附属医院, 贵阳 550001; 2. 贵州中医药大学, 贵阳 550005;

3. 罗平县人民医院, 云南 罗平 655800)

[摘要] 目的:探讨藤梨抗癌方(TKP)调控信号传导及转录激活因子3(STAT3)信号通路靶向M2型巨噬细胞对氧化偶氮甲烷协同葡聚糖硫酸钠(AOM/DSS)诱导的C57BL/6小鼠结直肠腺瘤(CRA)癌变的干预作用及潜在机制。方法:将55只C57BL/6雄性小鼠随机分为空白组($n=10$)、模型组($n=15$)、塞来昔布组($n=15$, $0.02\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)、TKP组($n=15$, $42.43\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)。模型组、塞来昔布组、TKP组均采用AOM/DSS三循环法构建小鼠CRA病变模型,于DSS自由饮用1周后启动干预措施,各组按对应剂量灌胃给药,空白组给予生理盐水 $20\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 灌胃,连续12周。观察过程统计小鼠体质量变化及生存率,结直肠长度及脾脏质量变化情况;苏木素-伊红(HE)染色观察结肠组织学变化;免疫组化(IHC)染色检测结直肠组织CD68、CD11c蛋白的表达,蛋白免疫印迹法(Western blot)检测肠组织中STAT3、磷酸化(p)-STAT3及B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)、Bcl-2相关X蛋白(Bax)蛋白表达水平;实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)检测精氨酸酶1(Arg1)、CD206、血管内皮生长因子(VEGF) mRNA的表达情况;酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测小鼠血清中白细胞介素(IL)-4、IL-6、IL-13的水平。结果:与空白组比较,模型组出现腹泻、便血、体质量下降等症状,结肠长度变短,黏膜破损,多发肿瘤;结肠组织STAT3、p-STAT3、Bcl-2蛋白表达水平上升,Bax蛋白表达水平降低,结肠组织CD68、CD11c的阳性表达增加,结肠组织Arg1、CD206、VEGF mRNA表达水平增加;血清IL-4、IL-13、IL-6水平增加($P<0.05$)。与模型组比较,TKP组和塞来昔布组小鼠上述指标均有不同程度回调,以TKP组效果更优($P<0.05$)。结论:TKP能明显改善AOM/DSS诱导的CRA模型小鼠生存质量,降低肠道炎症,减少结直肠肿瘤数量及大小,并延缓肿瘤样病变进展,其机制可能通过抑制STAT3/p-STAT3信号通路的激活,靶向调控M2型巨噬细胞,改善肿瘤微环境,从而抑制CRA的癌变。

[关键词] 结直肠腺瘤; 癌前病变; 结直肠癌; 巨噬细胞; 藤梨抗癌方

[中图分类号] R242;R273;R246.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)19-0207-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20260966

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20260806.1732.008>

[网络出版日期] 2026-08-07 08:59:49



Tengli Kangliu Prescription Inhibits Colorectal Adenoma Carcinoma Transition in Mice via Regulating STAT3 Signaling Pathway and Targeting M2 Type Macrophages

LIU Fang¹, CHI Kaiyue², WU Qingxiu¹, SHI Xing², ZOU Jiangmei², BAO Mingjun^{3*}, CAO Bo^{1*}

(1. The First Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550001, China;

2. Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550005, China;

3. Luoping County People's Hospital, Luoping 655800, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the intervention effect of Tengli Kangliu prescription (TKP) on the carcinogenesis of

[收稿日期] 2026-05-15

[基金项目] 贵州省科技厅基础 Research 计划(自然科学类)项目(黔科合基础-ZK[2024]一般408);贵州省科技厅基础 Research 计划面上项目(黔科合基础 MS[2026]719);贵州中医药大学学术新苗项目(贵科合学术新苗[2023]-01号);贵州省高层次(千层次)创新型人才项目

[第一作者] 刘访,博士,副主任医师,从事中西医结合肛肠疾病临床与基础研究,E-mail:liufang0013@126.com

[通信作者] * 保明俊,硕士,医师,从事中医肛肠疾病研究,E-mail:2573894735@qq.com;

* 曹波,教授,主任医师,从事中医肛肠疾病研究,E-mail:532685804@qq.com

colorectal adenoma (CRA) induced by azoxymethane (AOM)/dextran sulphate sodium salt (DSS) in C57BL/6 mice and decipher the potential mechanism through regulating the signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) pathway to target M2-type macrophages. **Methods:** A total of 55 male C57BL/6 mice were randomized into a blank group ($n=10$), a model group ($n=15$), a celecoxib ($0.02\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) group ($n=15$), a TKP ($42.43\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) group ($n=15$). The mice in the model, TKP, and celecoxib groups were modeled for CRA lesions through the AOM/DSS three-cycle protocol. The intervention in each group began one week after free access to DSS and lasted for 12 weeks, and the blank group received $20\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ normal saline through gavage. Throughout the study period, changes in body mass and survival rate were recorded, alongside measurements of colorectal length and spleen mass. Histological changes of the colonic tissue were observed by HE staining. Immunohistochemical (IHC) staining was performed to detect the positive expression of CD68 and CD11c in the colorectal tissue. Western blot was employed to assess the protein levels of STAT3, phosphorylated (p)-STAT3, B-cell lymphoma 2 (Bcl-2), and Bcl-2-associated X protein (Bax) in the intestinal tissue. Real-time quantitative PCR was employed to analyze the mRNA levels of arginase 1 (Arg1), CD206, and vascular endothelial growth factor (VEGF). Enzyme-linked Immunosorbent assay (ELISA) was employed to measure the serum concentrations of Th2-type cytokines interleukin (IL)-4, IL-6, and IL-13 in mice. **Results:** Compared with the blank group, the model group exhibited symptoms including diarrhea, hematochezia, and body mass loss, accompanied by shortened colon length, mucosal damage, and multiple tumors. In addition, the model group showcased up-regulated protein levels of STAT3, p-STAT3, and Bcl-2, down-regulated protein level of Bax, increased positive expression of CD68 and CD11c, and up-regulated mRNA levels of Arg1, CD206, and VEGF in the colon tissue, together with elevated serum levels of IL-4, IL-13, and IL-6 ($P<0.05$). Compared with the model group, the above-mentioned indicators were partially reversed in both TKP group and celecoxib group, with superior effects observed in the TKP group ($P<0.05$). **Conclusion:** TKP significantly improves the survival quality of the mouse model of AOM/DSS-induced CRA by reducing intestinal inflammation and decreasing colorectal tumor number and size. It may delay the progression of AOM/DSS-induced colorectal tumor-like lesions by inhibiting activation of the STAT3/p-STAT3 signaling pathway in the intestinal tissue, targeting regulation of M2-type macrophages, and improving the tumor microenvironment, thereby suppressing CRA carcinogenesis.

[Keywords] colorectal adenoma (CRA); precancerous lesion; colorectal cancer (CRC); macrophages; Tengli Kangliu Prescription (TKP)

结直肠癌(CRC)作为消化系统高发肿瘤,也是第二大癌症死亡原因,然而,CRC的发生并非一蹴而就,而是一个多阶段、多步骤的渐进过程^[1]。在组织学层面的演变过程,通常是因为肠道处于长期的炎症反应中导致异型增生,从而发展为腺瘤,最后进展为癌症。约90%的CRC起源于结直肠腺瘤(CRA),其发展为恶性肿瘤的风险是普通人群的4倍,因此CRA被公认为是CRC的癌前病变^[2]。

近年研究发现,CRA的发生发展与肿瘤微环境(TME)及肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)密切相关,在CRC演进过程中,TME通过调控TAMs向不同类型极化,对结直肠肿瘤的治疗及预后具有辅助作用^[3]。TAMs主要以M2型存在于TME中释放免疫抑制性因子,促进血管生成及组织修复,协助肿瘤免疫逃逸和恶性进展,而M2型巨噬细胞的极化与信号传导及转录激活因子3(STAT3)信号通路的激活有直接的关系^[4]。目前大部分改善肠道黏膜和抗肿瘤药物如5-氨基水杨酸(5-ASA)、类固醇和抗肿瘤坏死因子(TNF)等相关药物,长期使用易产生耐药性和不良反应^[5],亟需探索更为安全有效的新策略。近年中医药在肿瘤相关疾病治疗中展现出独特优势,具有增强机体免疫力、耐药性及不良反应轻微等特点,同时能够潜在增强常规肿瘤治疗效果,明显减

轻其不良反应,促进患者生存期延长和生活质量提升^[6]。

中医“扶正祛邪”的抗肿瘤策略是中医学真正有别于现代医学肿瘤治疗之处,基于TME的扶正祛邪治则体现了中医肿瘤治疗的整体观和辨证论治特点^[7]。以扶正祛邪为治则的藤梨抗瘤方(TKP),主要由藤梨根、黄芪、半枝莲等组成,以藤梨根为君药,具清热解毒、抗瘤化积之效;全方以益气养血、解毒散结、活血化瘀为法,长期用于肠道肿瘤及癌前病变的防治,临床疗效稳定可靠。课题组前期研究发现,具有扶正祛邪作用的TKP能降低人体CRA术后的复发率、增强人体免疫力,同时能抑制C57BL/6小鼠CRC癌前病变的进展,提高小鼠的免疫功能^[8]。基于上述理论及前期实验基础,本研究拟采用氧化偶氮甲烷协同葡聚糖硫酸钠(AOM/DSS)诱导的小鼠CRC癌前病变模型,进一步阐明TKP调控STAT3信号通路靶向M2型巨噬细胞抑制CRA向CRC演变的机制,为CRC的防治提供科学合理且具有临床转化潜力的中医药干预策略。

1 材料

1.1 动物 SPF级C57BL/6雄性小鼠55只,6周龄,体质量20~22 g,购于河南斯克贝斯生物科技股份有限公司,合格证号SCXK(豫)2020-0005,于贵州中

医药大学实验动物中心 SPF 级屏障系统内实施标准化饲养。实验前 7 d 环境适应性喂养,维持温度(22 ± 3) $^{\circ}\text{C}$,相对湿度 40%~50% 及 12 h 明暗循环光周期。

1.2 伦理 本实验全程遵循国家实验动物福利规范,严格遵守动物伦理学标准,所有研究活动经贵州中医药大学实验动物伦理委员会审批,伦理号 20231215002。

1.3 药物 TKP 由藤梨根 25 g、炒党参 10 g、菟丝子 12 g、山萸肉 10 g、制附片 6 g、白芥子 10 g、炙乌梅 6 g、焦山楂 10 g、陈皮 6 g、白花蛇舌草 10 g(贵阳济仁堂药业有限公司,批号分别为 20250301、20250701、20250302、20250602、20250501、20240801、20250601、20250302、20250502、20250401),赤芍 10 g、半枝莲 10 g(成都康美药业有限公司,批号分别为 250601371、250101151),五味子 10 g、丹参 10 g、黄芪 20 g、当归 10 g、熟地黄 12 g(四川千方药业有限公司,批号分别为 2402127、2504225、2504181、2501082、2502031)组成,茯苓 10 g、泽泻 10 g(四川莉君药业有限责任公司,批号分别为 250404、250403101),所有中药饮片经贵州中医药大学第一附属医院药事委员会鉴定为正品,符合 2025 年版《中华人民共和国药典》标准。塞来昔布(辉瑞制药有限公司,货号 J20140072)。

1.4 试剂 AOM(西格玛奥里奇上海贸易有限公司,货号 25843-45-2),DSS(美国 MP 公司,货号 160110,相对分子质量 36 000~50 000 Da),高效 RIPA 裂解液(北京索莱宝科技有限公司,批号 240004005),广谱蛋白 Marker(北京索莱宝科技有限公司,货号 PR1910),IL-6、IL-1 β 酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测试剂盒(上海碧云天生物技术股份有限公司,货号分别为 AF0201、AG2258),STAT3、p-STAT3、Bcl-2、Bax、CD68、CD11c 抗体及苏木素-伊红(HE)高清恒染液(武汉赛维尔生物科技有限公司,货号分别为 GB150216、GB150001、GB154830、GB15007、GB113109、GB115690、G1076),无蛋白快速封闭液(美国 EpiZyme 公司,货号 PS108P),辣根过氧化物酶(HRP)标记山羊抗兔 IgG(湖南艾方生物科技有限公司,货号 GB23303),RNAiso Plus 总 RNA 提取试剂、PrimeScript[™] RT reagent 试剂盒(日本 Takara 公司,货号分别为 9109、RR037A),PerfectStart Universal Green qPCR SuperMix 试剂(北京全式金生物技术股份有限公司,货号 AQ631), β -肌动蛋白(β -actin)抗体(上海科

杰生物科技有限公司,货号 KWB040-R)。

1.5 仪器 4600 型凝胶成像仪(上海 Tanon 公司),Nikon Eclipse C1 型正置荧光显微镜(日本尼康公司),D3024R 型台式高速冷冻型微量离心机[大龙兴创实验仪器(北京)股份公司],RT-6100 型酶标仪(深圳 Rayto 公司),SVE-2 型垂直电泳仪、SVT-2 型转印电泳仪、SPW-6S 型电泳电源(武汉赛维尔生物科技有限公司),MyCycler 型基因扩增仪(美国 Bio-rad 公司),ViiA7 型 Real-time PCR 仪(美国 ABI 公司)。

2 方法

2.1 分组、造模 实验采用 C57BL/6 小鼠($n=55$),按完全随机化设计分为空白组 10 只、模型组 15 只、塞来昔布组 15 只、TKP 组 15 只。考虑到 AOM/DSS 诱导小鼠 CRC 癌前病变模型存在 10%~40% 的死亡率^[9-10],为保证最终统计分析的有效样本量,故模型组及各药物干预组预设 15 只。除空白组外,各组基于前期实验造模方法,采用 AOM/DSS 的 3 阶段诱导方案建立小鼠 CRC 癌前病变模型^[8]。塞来昔布组、TKP 组在 AOM/DSS 组的基础上进行药物干预,于 DSS 自由饮用 1 周后启动治疗措施,并持续至研究终点。实验全程动态观察 12 周后,于第 12 周对所有实验对象实施标准化安乐死操作。

2.2 给药和取材 TKP 组通过灌胃 TKP ($42.43\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$),采用 TKP 复方生药制剂(总生药量 207 g)进行药液加工。通过传统煎煮结合过滤工艺提取有效成分,随后使用恒温水浴装置进行梯度浓缩,最终获得质量浓度为 $10\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的药用浓缩液,保存于 4°C 暗环境备用。课题组前期研究已证明,TKP 中剂量组(相当于临床等效剂量)总体效果最佳^[8],故本实验直接以 TKP 中剂量组药物浓度进行给药。治疗结束后解剖小鼠,从每组剩余小鼠中采用随机数字表法随机选取 6 只进行相关检测,对脾脏进行称质量测量拍摄记录,计算脾脏指数[脾脏指数=脾脏质量(mg)/小鼠体质量(g)],并对肠组织记录并拍照留存结肠长度及外观照。最后将脾脏和一部分肠组织标本用多聚甲醛固定以待 HE 染色检测,另一部分肠组织储存于 -80°C 冰箱以备使用。

2.3 一般状态观察 实验过程中,观察并记录小鼠的常规状况,包括小鼠体质量、粪便性状及便血情况。

2.4 HE 染色观察小鼠脾脏、结肠病理组织学变化 取 4% 多聚甲醛溶液固定脾脏、结肠组织后,进行脱水包埋处理。切片后用蒸馏水漂洗,用苏木素

染色再次漂洗。用中性胶密封切片,进行HE染色观察小鼠脾脏及结肠组织的病理学变化,最后在显微镜下检查。

2.5 蛋白免疫印记法(Western blot)检测结肠组织中STAT3、p-STAT3、Bcl-2、Bax蛋白的表达 全蛋白提取试剂盒提取蛋白,利用BCA法检测蛋白质浓度。10% SDS-PAGE制胶,经电泳、转膜、封闭后,在4℃孵育一抗STAT3、p-STAT3、Bcl-2、Bax(1:1 000)、 β -actin(1:5 000)过夜,次日,加二抗室温孵育1 h,超敏发光液曝光,采用Image J软件进行灰度分析,以 β -actin为内参照计算相对表达量。

2.6 ELISA检测血清中炎症因子的表达 按试剂盒说明步骤操作,在450 nm波长处测定吸光度A。代入标准曲线计算IL-4、IL-6、IL-13水平。

2.7 免疫组化检测结肠组织中CD68、CD11c阳性表达 石蜡切片脱蜡与复水,经抗原修复、血清封闭后,CD68、CD11c一抗工作液(1:1 000),4℃孵育过夜。次日PBS洗涤3次,加二抗,室温孵育1 h, PBS洗涤3次,显色10 min,苏木素复染30 s,水洗,脱水、透明及封片处理。于显微镜下采集图像,阳性面积占比=阳性染色面积/视野总面积 $\times$ 100%。每只动物分析15个视野,每组90个视野,分析全程保持盲法。

2.8 Real-time PCR检测精氨酸酶1(Arg1)、CD206、血管内皮生长因子(VEGF) mRNA表达 采用TRIzol法提取细胞总RNA,使用逆转录试剂盒将RNA逆转录为cDNA,采用SYBR Green I荧光染料法进行Real-time PCR扩增反应。反应条件为95℃预变性30 s,95℃变性5 s,60℃退火延伸30 s,共40个循环。以GAPDH为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta C_T}$ 法计算目标mRNA的相对表达量。引物由武汉赛维尔生物技术有限公司合成,引物序列见表1。

表1 引物序列
Table 1 Primer sequences

引物	序列(5'-3')	长度/bp
Arg1	上游 CTGGGGATTGGCAAGGTGAT	93
	下游 CAGCCCCGTCGACATCAAAG	
CD206	上游 TTGGACGGATAGATGGAGGGT	228
	下游 CCATAGAAAGGAATCCACGCA	
VEGF	上游 GAGCGTTCACTGTGAGCCTTGT	122
	下游 TTAActCAAGCTGCCTCGCCT	

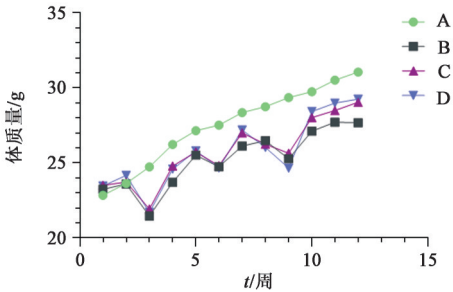
2.9 统计学分析 数据采用SPSS 26.0统计软件进行分析,采用GraphPad Prism 10.0进行统计学分析和作图,数据处理后以 $\bar{x} \pm s$ 表示,单一时间点、多组

间连续变量比较用单因素方差分析,同时考虑2个分类自变量(因素)对因变量的影响时用双因素方差分析;方差分析后的两两比较事后检验用最小明显性差异法(LSD)-*t*检验,设置 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 对CRA小鼠生存质量的影响 空白组小鼠体格健壮,活动自如,毛色黑亮有光泽,饮食正常,未出现腹泻和便血等现象。而经过AOM/DSS造模处理后的各组小鼠均出现消瘦,皮毛稀疏失光泽,不同程度的腹泻、便血、脱肛等症状,其严重程度从轻到重依次为TKP组、塞来昔布组、模型组。

3.2 对CRA小鼠体质量的影响 从开始给药时开始记录小鼠体质量变化情况,结果显示,在造模期间饮用DSS后各个组别小鼠体质量均呈不同程度下降。但停止使用DSS饮水后小鼠体质量逐步回升。相较于模型组经TKP、塞来昔布给药后均能在一定程度上缓解小鼠体质量下降情况,其中TKP组效果最佳。见图1。



注:A.空白组;B.模型组;C.塞来昔布组;D.TKP组(图2-图8同)

图1 TKP对CRA小鼠生存质量的影响
Fig. 1 Effect of TKP on quality of life in CRA mice

3.3 对CRA小鼠生存率的影响 结果显示,实验过程中空白组未见小鼠死亡,模型组小鼠生存率降低到60%,提示炎症诱导的CRA模型对小鼠生存具有明显影响。塞来昔布组给药后生存率为67%,TKP组给药后的生存率为80%。与模型组比较,TKP组小鼠生存率有明显升高($P<0.05$)。见图2。

3.4 对小鼠脾脏HE及脾脏指数情况 结果显示,与空白组比较,模型组小鼠脾脏明显肿大,脾脏HE染色可见,模型组小鼠脾脏结构异常,主要表现为脾脏淤血,脾索受压变窄;同时可见巨核细胞增生及局灶性造血组织退化,脾脏淋巴细胞减少。与模型组比较,TKP组给药后明显抑制了小鼠脾脏的肿大,脾脏指数明显下降,差异具有统计学意义($P<$

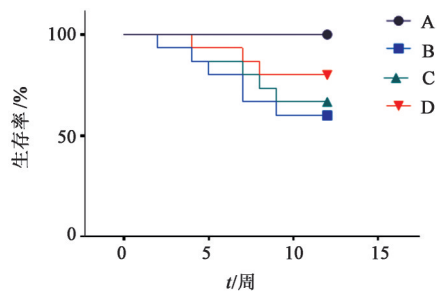


图2 TKP对CRA小鼠生存率的影响
Fig. 2 Effect of TKP on survival rate of CRA mice

0.05)。见图3、表2。

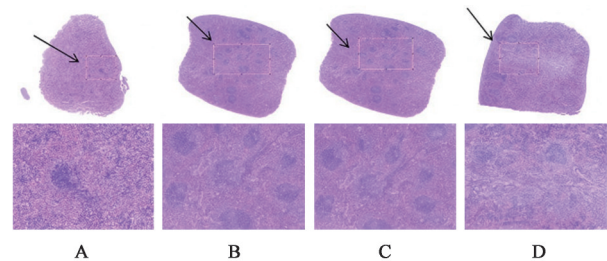


图3 TKP对CRA小鼠脾脏组织病理形态的影响(HE,×100,×200)
Fig. 3 Effect of TKP on pathological morphology of spleen tissues in CRA mice (HE,×100,×200)

表2 TKP对CRA小鼠脾脏指数的影响($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 2 Effect of TKP on spleen index of CRA mice ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	脾脏指数/%
空白组		5.24±1.14
模型组		13.69±1.08 ¹⁾
塞来昔布组	0.02	13.54±1.79
TKP组	42.43	10.53±2.58 ^{2,3)}

注:与空白组比较¹⁾ $P<0.05$;与模型组比较²⁾ $P<0.05$;与塞来昔布组比较³⁾ $P<0.05$ (表3-表7同)

3.5 对CRA小鼠结肠病理性改变与肿瘤发生的影响 空白组小鼠结肠黏膜光滑完整,肠管走行自然,未见异常隆起、黏膜破损及血管扩张现象。与空白组比较,模型组小鼠出现明显病理改变,表现为肠管直径明显增粗,肠管长度明显缩短($P<0.05$)。沿肠系膜缘纵行切开后可见肠腔内散在分布的多发性占位性病变,黏膜表面可见弥漫性糜烂灶,部分区域伴发充血水肿及溃疡形成。与模型组比较,TKP组组呈现明显改善趋势,表现为肠管直径缩小,肠管长度有所恢复,腔内占位性病变数量明显减少,黏膜完整性得到一定程度的修复,充血水肿及溃疡面积明显缩小。TKP组与塞来昔布组给药后都可抑制CRC小鼠结肠的短缩、充血、溃疡,其中TKP组更明显($P<0.05$)。通过肉眼观察结合光学显微镜下观察对小鼠结肠肿瘤进行计数,与空白组比较,模型组小鼠观

察到结肠出现多个肿瘤,与模型组比较,塞来昔布组、TKP组给药后小鼠结肠肿瘤减少,并可抑制小鼠结肠肿瘤体积的增大,效果优于塞来昔布组($P<0.05$)。见图4-图6、表3。

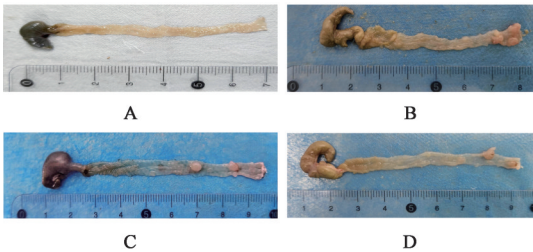


图4 TKP对CRA小鼠结肠组织一般形态的影响
Fig. 4 Effect of TKP on general morphology of colon tissues in CRA mice

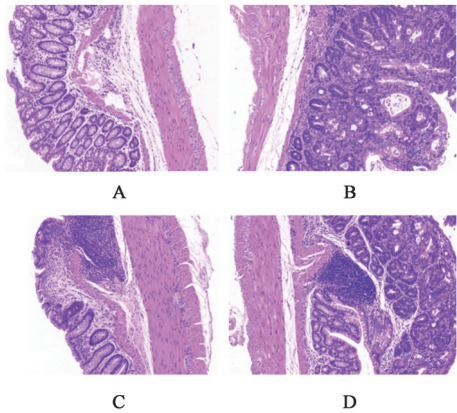


图5 TKP对CRA小鼠结肠组织病理形态的影响(HE,×200)
Fig. 5 Effect of TKP on pathological morphology of colon tissues in CRA mice (HE,×200)

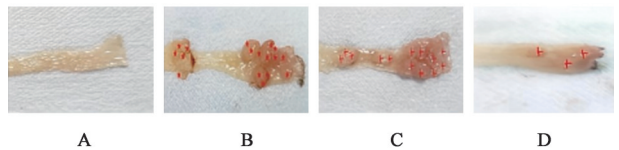


图6 TKP对CRA小鼠结肠肿瘤生长的影响
Fig. 6 Effect of TKP on colon tumor growth in CRA mice

表3 TKP对CRA小鼠结肠结肠长度与肿瘤数量的影响($\bar{x}\pm s, n=6$)
Table 3 Effect of TKP on colon length and tumor number in CRA mice ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	结肠长度/cm	肿瘤数量/个
空白组		13.69±1.08	0.00±0.00
模型组		5.24±1.14 ¹⁾	17.00±2.19 ¹⁾
塞来昔布组	0.02	10.53±2.58 ²⁾	13.00±1.10 ²⁾
TKP组	42.43	13.54±1.79	7.50±1.50 ^{2,3)}

3.6 对CRA小鼠结肠组织中STAT3、p-STAT3、Bcl-2、Bax蛋白表达的影响 Western blot结果显示,与空白组比较,模型组结肠组织中STAT3、

p-STAT3、Bcl-2 蛋白表达水平明显提升($P<0.05$), Bax 蛋白表达水平明显降低($P<0.05$)。与模型组比较,TKP 组结肠组织中 STAT3、p-STAT3、Bcl-2 蛋白表达明显下降($P<0.05$),Bax 蛋白表达水平明显提升($P<0.05$)。且 TKP 组与塞来昔布组间结肠组织

中 Bcl-2 蛋白水平明显下降,差异具有统计学意义($P<0.05$),Bax 蛋白表达水平明显上升($P<0.05$), STAT3、p-STAT3 蛋白表达水平呈下降趋势,但差异无统计学意义,在各组 p-STAT3/STAT3 中,TKP 组明显低于其他组($P<0.05$)。见表4、图7。

表4 TKP对CRA小鼠结肠组织中STAT3、p-STAT3、Bcl-2、Bax蛋白表达的影响($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	剂量/ $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	STAT3/ β -actin	p-STAT3/ β -actin	Bcl-2/ β -actin	Bax/ β -actin	p-STAT3/STAT3
空白组		0.35±0.06	0.18±0.03	0.37±0.07	0.63±0.07	0.51±0.05
模型组		1.53±0.24 ¹⁾	0.82±0.06 ¹⁾	0.98±0.12 ¹⁾	0.34±0.08 ¹⁾	0.54±0.06
塞来昔布组	0.02	1.22±0.24 ²⁾	0.58±0.07 ²⁾	0.79±0.11	0.50±0.12	0.49±0.07
TKP组	42.43	1.00±0.21 ^{2,3)}	0.36±0.05 ^{2,3)}	0.37±0.07 ^{2,3)}	0.98±0.17 ^{2,3)}	0.37±0.04 ^{2,3)}

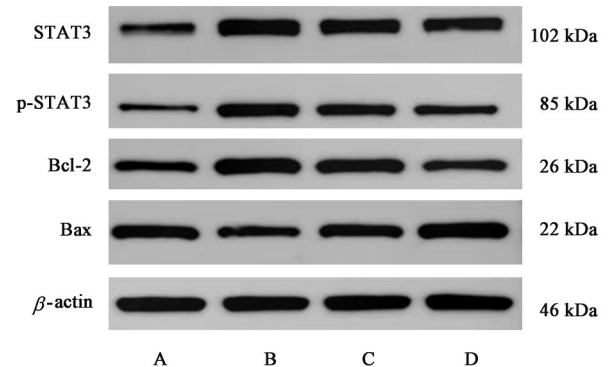


图7 各组小鼠结肠组织中 STAT3、p-STAT3、Bax、Bcl-2 蛋白表达电泳

Fig. 7 Electrophoresis of STAT3, p-STAT3, Bax and Bcl-2 protein expressions in colon tissues of mice in each group

3.7 对CRA小鼠结肠组织中CD68、CD11c阳性面积的影响 结果显示,与空白组比较,模型组结肠组织中 CD68、CD11c 的阳性面积明显增加($P<0.05$)。与模型组比较,TKP 组结肠组织 CD68、CD11c 阳性面积含量明显减少($P<0.05$),且与塞来昔布组比较,TKP 组结肠组织 CD68、CD11c 阳性面积呈下降趋势,但差异无统计学意义。见图8、表5。

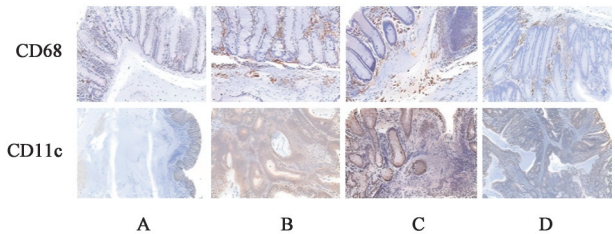


图8 TKP对CRA小鼠结肠组织中CD68、CD11c表达的影响(IHC,×200)

Fig. 8 Effect of TKP on expressions of CD68 and CD11c in colon tissues of CRA mice (IHC,×200)

表5 TKP对CRA小鼠结肠组织中CD68、CD11c阳性面积的影响($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	剂量/ $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	CD68	CD11c
空白组		5.92±1.26	1.94±0.63
模型组		26.66±1.70 ¹⁾	15.11±4.77 ¹⁾
塞来昔布组	0.02	18.00±2.13 ²⁾	5.75±1.08 ²⁾
TKP组	42.43	14.46±3.96 ²⁾	2.59±0.65 ²⁾

3.8 对CRA小鼠结肠组织中Arg1、CD206、VEGF mRNA表达的影响 与空白组比较,模型组结肠组织中 Arg1、CD206、VEGF mRNA 表达明显增加($P<0.05$);与模型组比较,TKP 组结肠组织中 Arg1、VEGF、CD206 mRNA 表达明显减少($P<0.05$);与塞来昔布组比较,TKP 组结肠组织中 Arg1、CD206、VEGF mRNA 呈下降趋势,但差异无统计学意义。见表6。

表6 TKP对CRA小鼠结肠组织中Arg1、CD206、VEGF mRNA表达的影响($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	剂量/ $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	Arg1	CD206	VEGF
空白组		0.67±0.04	0.66±0.12	1.15±0.19
模型组		2.36±0.77 ¹⁾	2.90±0.40 ¹⁾	2.50±0.83 ¹⁾
塞来昔布组	0.02	1.45±0.31 ²⁾	1.50±0.32 ²⁾	1.52±0.62 ²⁾
TKP组	42.43	0.82±0.13 ²⁾	0.88±0.11 ²⁾	1.26±0.27 ²⁾

3.9 对CRA小鼠血清炎症因子水平的影响 与空白组比较,模型组血清中 IL-4、IL-13、IL-6 水平明显增加($P<0.05$);与模型组比较,TKP 组血清中 IL-4、IL-13、IL-6 的含量明显减少($P<0.05$)。与塞来昔布

组比较,IL-4、IL-6、IL-13的含量均明显减少($P<0.05$)。见表7。

表7 TKP对CRA小鼠血清中IL-4、IL-6、IL-13水平的影响($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

Table 7 Effect of TKP on serum levels of IL-4, IL-6 and IL-13 in CRA mice ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	IL-4	IL-6	IL-13
空白组		164.99±7.96	116.84±4.45	84.29±3.54
模型组		295.20±11.92 ¹⁾	132.17±6.40 ¹⁾	106.29±1.83 ¹⁾
塞来昔布组	0.02	290.21±12.85	128.95±7.04	101.04±1.50
TKP组	42.43	170.82±11.73 ^{2,3)}	119.20±4.64 ²⁾	88.49±4.23 ^{2,3)}

4 讨论

CRA作为CRC的癌前病变,其发生发展是一个涉及多基因突变、信号通路异常及TME重塑等复杂病理过程^[11]。目前内镜下切除仍是CRA的主要干预手段,但单纯手术切除难以有效阻断腺瘤复发及癌变进程。临床研究显示CRA患者内镜切除术后3年内腺瘤复发率可达30%~50%,部分大型复发腺瘤甚至有癌变等风险^[12]。近年来,中药干预TME在CRA恶性转化中的调控作用日益受到重视,其中TAMs作为TME中数量最丰富的免疫细胞群,其表型极化状态直接影响CRA的癌变进程^[13]。本研究基于AOM/DSS诱导的C57BL/6小鼠CRC癌前病变模型,进一步表明TKP可能是通过调控STAT3信号通路靶向抑制M2型巨噬细胞极化,从而干预CRA癌变的机制,为中医药防治CRC提供了新的理论依据。

TKP由藤梨根、黄芪、党参、熟地黄等19味中药组成,方中藤梨根、半枝莲、白花蛇舌草清热解毒、活血化瘀为君,体现“祛邪”之意;黄芪、党参、熟地黄、山萸肉等益气养阴、补肾健脾为臣,体现“扶正”之法;佐以当归、丹参养血活血,陈皮、茯苓理气健脾,使以炙乌梅、焦山楂酸甘化阴。全方寒温并用、攻补兼施,契合CRA“本虚标实”的病机特点。本研究结果显示,AOM/DSS诱导的CRA模型小鼠出现明显的体质量下降、腹泻便血、结直肠缩短及脾脏肿大等典型病理表现,而TKP干预可明显改善上述症状,降低死亡率,其疗效优于阳性对照药塞来昔布。值得注意的是,正常给药组小鼠体质量呈上升趋势,精神状态最佳,这暗示TKP可能通过“扶正”之功,能够增强机体正气,改善营养状态,这与中医“正气存内,邪不可干”的理论相契合。脾脏作为重要的免疫器官,其肿大程度反映机体系统性炎症状

态,研究发现TKP能明显降低脾脏指数、改善脾脏组织学病变,表明该方具有调控全身免疫炎症反应的作用。结直肠长度缩短及肿瘤负荷减少进一步证实TKP对CRA癌变的干预效应,这与课题组前期临床观察TKP降低人体CRA术后复发率的研究结果相呼应^[8]。

研究表明,抑制STAT3信号通路的激活能减轻AOM/DSS诱导的结直肠肿瘤小鼠模型的发病和进展^[14]。在CRC信号通路中JAK/STAT信号通路在免疫功能、血管生成、肿瘤组织增殖分化等过程表现明显^[15]。研究发现仙连解毒方可通过阻断TAMs分泌CCL5,抑制STAT3/ β -catenin信号通路的磷酸化激活,进而抑制CRC上皮-间充质转化(EMT)和肝转移,该研究提示中药复方可通过靶向TAMs来源的趋化因子实现对STAT3信号通路的间接调控^[16]。JAK/STAT信号通路依靠配体和受体组成,JAK通过与不同的细胞因子受体发生非共价结合,介导受体酪氨酸磷酸化,并募集一种或多种STAT分子以调节不同的生物学功能,肿瘤细胞将STAT3释放,导致TME发生改变,诱导巨噬细胞向M2型极化^[17]。M2型巨噬细胞在促进血管生成、组织与损伤修复、促进肿瘤发生发展等方面发挥作用^[18]。研究发现姜黄素、葫芦素B、黄芪甲苷等天然产物可通过NF- κ B/STAT3通路抑制M2极化、重塑肿瘤免疫微环境等^[19]。ZHANG等^[20]发现肿瘤样本中高水平的CD68与多种肿瘤疾病预后相关,抑制CD68依赖性信号可能是多种肿瘤免疫治疗的一种有前途的治疗策略。SHRIVASTAVA等^[21]论述了M2巨噬细胞的标志物,包括跨膜受体和信号通路,可能涉及如CD206(即甘露糖受体)等。CD206(甘露糖受体,MRC1),其作用是识别糖基化抗原,参与内吞作用,是M2型巨噬细胞的关键表型标志物,尤其在促血管生成和组织重塑中发挥作用^[22]。Arg1是M2型巨噬细胞的关键标志物,其表达与IL-10和CCL2等免疫抑制因子相关,抑制Arg1可逆转M2型巨噬细胞对肿瘤细胞的保护作用^[23]。VEGF是肿瘤血管生成的核心调节因子,通过促进新生血管形成,为肿瘤提供营养支持并促进转移^[24]。SEEBER等^[25]认为血管生成是癌症的一个特点,受到支持和抗血管生成因子的平衡;其中,VEGF是血管生成的关键因素。CANAVESE等^[26]论述了结直肠肿瘤的生长,传播和转移是依赖于血管生成,其在血管生成中起主要作用是主要VEGF。IL-4、IL-13是诱导M2巨噬细胞极化的关键因子,协同促进M2极化^[27]。巨噬

细胞向M2型极化的过程中,IL-4通过与其受体(IL-4R)的结合开启STAT3信号通路,IL-4通过结合IL-4R α ,激活STAT6信号通路,驱动M2标志基因(Arg1、CD206)的表达进而诱导巨噬细胞向M2巨噬细胞极化^[28]。本研究发现,通过TKP给药后,STAT3及其受体酪氨酸磷酸化合物p-STAT3的表达被明显抑制,M2型TAMs的标志物CD206及效应分子Arg1表达明显下降,同时其分泌的促血管生成因子VEGF及上游诱导信号IL-4、IL-13水平亦明显降低,说明TKP具有调控STAT3信号通路的激活并介导TAMs的表型转化。进一步分析显示,TKP干预后p-STAT3水平下降,同时总STAT3蛋白表达也明显减少,p-STAT3/STAT3值在TKP组亦明显降低,提示TKP对STAT3通路的抑制作用可能是下调总STAT3蛋白表达及直接抑制STAT3的磷酸化活化,两者的协同作用可能共同介导了下游炎症或纤维化相关基因的转录抑制,后续研究中将进一步区分这两种效应在TKP药理作用中的相对贡献。

巨噬细胞具有高度可塑性,可在M1(促炎/抗肿瘤)和M2(抗炎/促肿瘤)表型间动态转换。在TME中,巨噬细胞主要呈现为2种极化状态:经典激活的M1型巨噬细胞和替代激活的M2型巨噬细胞。M1型巨噬细胞高表达表面标志物CD11c,主要分泌促炎细胞因子(如IL-6)以发挥抗肿瘤免疫监视作用;而M2型巨噬细胞则以高表达CD206、Arg1为特征,分泌IL-4、IL-10等抑炎因子,促进肿瘤免疫逃逸^[29]。在炎症肠病中起关键作用,过度活化会导致组织损伤,加快肿瘤的发生和进展,如在慢性炎症(如克罗恩病)中,CD11c基因表达明显升高^[30],CD11c的高表达和肿瘤大小正相关,CD11c表达可能是肿瘤大小的潜在指标^[31]。Bax与Bcl-2是Bcl-2蛋白家族中关键的凋亡调节因子,在CRC的发生、发展和治疗中具有重要作用。在CRC组织中,常表现为Bax/Bcl-2表达比例失调(如Bcl-2上调伴随Bax下调),这种失衡通过抑制线粒体途径的细胞色素C释放,导致肿瘤细胞出现凋亡逃逸,从而促进肿瘤的进展并降低对化疗药物的敏感性^[32]。

本研究中,TKP在抑制M2标志物的同时,降低了M1型巨噬细胞相关因子IL-6及标志物CD11c的表达。IL-6作为STAT3的经典激活因子,可形成正反馈环路加剧炎症反应^[33];CD11c作为树突状细胞和M1巨噬细胞的标志,其高表达与肿瘤负荷正相关^[34]。TKP对IL-6和CD11c的下调作用,提示其可能通过抑制过度活化的炎症反应、减轻组织损伤,

从而阻断“炎症-癌变”的恶性循环。这种对M1/M2表型的双重调控,体现了TKP“调和阴阳”的中医整体观,既抑制促肿瘤的M2极化,又避免M1过度活化导致的组织损伤,维持免疫微环境的动态平衡。此外,研究还发现TKP明显下调Bcl-2、上调Bax的表达,逆转了CRA组织中凋亡逃逸的病理状态,该结果与贾苏杰等^[35]用泄浊解毒方预防小鼠CRA的作用机制相吻合。TKP对Bcl-2/Bax轴的调控可能通过两条途径实现:一是直接抑制STAT3介导的Bcl-2转录激活;二是通过抑制M2型巨噬细胞分泌的存活因子间接促进肿瘤细胞凋亡。本研究结果发现TKP干预后总巨噬细胞浸润减少并伴随M2相关表型受抑,但尚不能区分究竟是总巨噬细胞数量减少,还是M1/M2比例发生改变,后续将结合免疫荧光、流式细胞术或巨噬细胞特异性干预等进一步验证。

综上,本研究发现TKP可能是通过抑制STAT3/p-STAT3信号通路的激活,靶向阻断M2型巨噬细胞极化,改善TME,从而有效抑制AOM/DSS诱导的小鼠CRA癌变。该研究从现代免疫学视角科学阐释了中医“扶正祛邪”治则的内涵,体现了TKP多靶点、多途径协同作用在CRC防治中的独特优势。比较塞来昔布,TKP在改善小鼠生存质量、降低促炎因子IL-4水平方面表现出更优效果,提示其在CRC预防中的潜在应用价值。该研究不仅为TKP预防CRA癌变提供了理论参考和科学依据,也为基于TME调控的CRC预防策略提供了新思路,具有较好的临床应用前景和研究价值。

本研究局限在于仅在动物水平开展,尚未从细胞实验、全方与单味药作用比较研究、药代动力学分析等方面开展研究,后期研究中将从巨噬细胞极化实验、结直肠癌细胞功能实验、共培养体系验证及全方与单味药作用比较等多方面开展研究,多维度探索TKP及其抑制CRA癌变的作用机制。

[利益冲突] 本研究不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 李渊婷,贾晶,郭瑞,等. 基于CiteSpace和VOSviewer的结直肠癌代谢紊乱研究领域的文献计量学分析[J]. 海南医学,2025,36(4):562-570.
LI Y T, JIA J, GUO R, et al. Bibliometric analysis of metabolism studies in colorectal cancer based on CiteSpace and VOSviewer[J]. Hainan Med J, 2025, 36(4): 562-570.
- [2] 董文斌,杨艳华. 多靶点粪便DNA检测用于结直肠癌筛查的研究进展[J]. 临床消化病杂志, 2025, 37(1): 50-54.

- DONG W B, YANG Y H. Advances in multi-target fecal DNA testing for colorectal cancer screening[J]. *Chin J Clin Gastroenterol*, 2025, 37(1): 50-54.
- [3] 贾琳琳, 陈进宝, 吴宏磊, 等. 肿瘤相关巨噬细胞与结肠肿瘤微环境关系的研究进展[J]. *肿瘤学杂志*, 2020, 26(11): 941-945.
- JIA L L, CHEN J B, WU H L, et al. Progress on relationship between tumor-associated macrophages and microenvironment in colon tumor[J]. *J Chin Oncol*, 2020, 26(11): 941-945.
- [4] 高阳. 老化过程中巨噬细胞与肿瘤发生发展的关系[D]. 北京: 北京协和医学院, 2019.
- GAO Y. The relationship between macrophage and tumorigenesis in the aging process[D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2019.
- [5] LEE H S, PARK S K, PARK D I. Novel treatments for inflammatory bowel disease[J]. *Korean J Intern Med*, 2018, 33(1): 20-27.
- [6] LI S, CHEN X, SHI H, et al. Tailoring traditional Chinese medicine in cancer therapy[J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 27.
- [7] 靖林林, 孙学刚. 基于肿瘤微环境病机的抗癌策略探讨[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(11): 5001-5004.
- JING L L, SUN X G. Anti-cancer strategy based on pathogenesis of tumor microenvironment[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2017, 32(11): 5001-5004.
- [8] 刘访. 基于“扶正祛邪”理论运用“藤梨抗癌方”防治结肠腺瘤的临床及基础研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- LIU F. Clinical and basic research on prevention and treatment of colorectal adenoma with "Tengli anti-tumor prescription" based on the theory of "strengthening the body and expelling pathogenic factors" [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2019.
- [9] 戴国梁, 杨欣怡, 陈闪闪, 等. 大黄蛰虫丸对AOM/DSS诱导结肠炎相关结肠癌小鼠的抑制作用[J]. *药学与临床研究*, 2021, 29(1): 1-6.
- DAI G L, YANG X Y, CHEN S S, et al. Inhibitory effects of Dahuang Zhechong pill on AOM/DSS induced colitis-associated cancer in mice[J]. *Pharm Clin Res*, 2021, 29(1): 1-6.
- [10] ACHASOVA M K, KOZHEVNIKOVA N E. A cohort effect on AOM/DSS colorectal cancer model performance in C57BL/6 mice[J]. *J Evol Biochem Physiol*, 2025, 61(2): 438-449.
- [11] 郝彦伟, 李春润, 瞿正午, 等. 桂枝茯苓丸调复MDSCs重塑免疫微环境阻延结肠炎相关结肠癌的干预机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2026, 32(14): 185-194.
- HAO Y W, LI C R, QU Z W, et al. Intervention mechanism of Guizhi Fulingwan in delaying colitis-associated colon cancer via modulating and restoring MDSCs and reshaping immune microenvironment[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2026, 32(14): 185-194.
- [12] RUAN Y, CARBONELL C, BROWN K, et al. Review of network Meta-analyses on the efficacy of chemopreventive agents on colorectal adenomas and cancer [J]. *Cancer Control*, 2025, 32: 10732748251344481.
- [13] HU S, HENG H, YANG F, et al. The metabolism-immune axis in colorectal cancer: Remodeling the tumor microenvironment through metabolite signaling [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1735873.
- [14] ZHAO Z, LU L, LI W. TAGLN2 promotes the proliferation, invasion, migration and epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer cells by activating STAT3 signaling through ANXA2[J]. *Oncol Lett*, 2021, 22(4): 737.
- [15] XIN P, XU X, DENG C, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80: 106210.
- [16] 钱景阳, 陶李蕙苹, 张钦畅, 等. 仙连解毒方通过阻断肿瘤相关巨噬细胞CCL5分泌抑制STAT3/ β -catenin信号通路抗结肠癌EMT的机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(19): 138-147.
- QIAN J Y, TAO L H P, ZHANG Q C, et al. Xianlian Jiedu prescription suppresses colorectal cancer EMT by blocking tumor-associated macrophage-derived CCL5 secretion and inhibiting STAT3/ β -catenin signaling pathway[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(19): 138-147.
- [17] 卢恒哲, 莫中成, 邱媛, 等. 肿瘤相关巨噬细胞与结直肠癌: 从机制到治疗的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2024, 32(22): 4366-4372.
- LU H Z, MO Z C, QIU Y, et al. Tumor-associated macrophages and colorectal cancer: Research progress from mechanism to treatment[J]. *Mod Oncol*, 2024, 32(22): 4366-4372.
- [18] GUNASEKARAN G R, POONGKAVITHAI VADEVOO S M, BAEK M C, et al. M1 macrophage exosomes engineered to foster M1 polarization and target the IL-4 receptor inhibit tumor growth by reprogramming tumor-associated macrophages into M1-like macrophages [J]. *Biomaterials*, 2021, 278: 121137.
- [19] HE Q, XIANG L, LUO Y, et al. Tumor-associated macrophages in colon cancer immunotherapy: Mechanisms, natural product interventions, and microenvironment remodeling[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1642091.
- [20] ZHANG J, LI S, LIU F, et al. Role of CD68 in tumor immunity and prognosis prediction in pan-cancer[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 7844.
- [21] SHRIVASTAVA R, SHUKLA N. Attributes of alternatively activated (M2) macrophages [J]. *Life Sci*, 2019, 224: 222-231.
- [22] ZWAGER M C, BENISE R, WAAIJER S, et al. Assessing the role of tumour-associated macrophage subsets in breast cancer subtypes using digital image analysis[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2023, 198(1): 11-22.
- [23] GE S, SUN X, SANG L, et al. Curcumin inhibits malignant behavior of colorectal cancer cells by regulating M2 polarization of tumor-associated macrophages and metastasis

- associated in colon cancer 1 (MACC1) expression[J]. Chem Biol Drug Des, 2023, 102(5): 1202-1212.
- [24] MANZAT S R M, BALACESCU L, GHERMAN C, et al. The role of PDGFs and PDGFRs in colorectal cancer [J]. Mediators Inflamm, 2017, 2017: 4708076.
- [25] SEEBER A, GUNSILIUS E, GASTL G, et al. Anti-angiogenics: Their value in colorectal cancer therapy [J]. Oncol Res Treat, 2018, 41(4): 188-193.
- [26] CANAVESE M, NGO D T, MADDERN G J, et al. Biology and therapeutic implications of VEGF-A splice isoforms and single-nucleotide polymorphisms in colorectal cancer[J]. Int J Cancer, 2017, 140(10): 2183-2191.
- [27] YANG M, ZHANG X, LIU Q, et al. Knocking out matrix metalloproteinase 12 causes the accumulation of M2 macrophages in intestinal tumor microenvironment of mice [J]. Cancer Immunol Immunother, 2020, 69(8): 1409-1421.
- [28] DANG B, GAO Q, ZHANG L, et al. The glycolysis/HIF-1 α axis defines the inflammatory role of IL-4-primed macrophages[J]. Cell Rep, 2023, 42(5): 112471.
- [29] EMANUELA T, M A P, ABOLFAZL A, et al. Impairment of systemic DHA synthesis affects macrophage plasticity and polarization: Implications for DHA supplementation during inflammation [J]. Cell Mol Life Sci, 2017, 74(15): 2815-2826.
- [30] KHEIRI F, ROSTAMI-NEJAD M, AMANI D, et al. Expression of tolerogenic dendritic cells in the small intestinal tissue of patients with celiac disease [J]. Heliyon, 2022, 8(12): e12273.
- [31] JIANG Y, LIU Y, HUANG H, et al. Effect of RAS mutations and related immune characteristics on the prognosis of patients with MSI-H/dMMR colorectal cancer [J]. Cancer Immunol Immunother, 2025, 74(3): 78.
- [32] JABBAR A A, IBRAHIM I A A, ABDULLAH F O, et al. Chemopreventive effects of *Onosma mutabilis* against azoxymethane-induced colon cancer in rats via amendment of Bax/Bcl-2 and NF- κ B signaling pathways [J]. Curr Issues Mol Biol, 2023, 45(2): 885-902.
- [33] XU J, LIN H, WU G, et al. IL-6/STAT3 is a promising therapeutic target for hepatocellular carcinoma [J]. Front Oncol, 2021, 11: 760971.
- [34] LIORT ASENS M, KHAN I, FAGERHOLM S C. β 2-integrins as biomarkers in urothelial cancer [J]. PLoS One, 2025, 20(10): e0326015.
- [35] 贾苏杰, 孙超迪, 张艺凡, 等. 基于 miRNA-34a-5p/PI3K/Akt 信号通路探讨泄浊解毒方预防小鼠结肠腺瘤的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(11): 156-165.
- JIA S J, SUN C D, ZHANG Y F, et al. Mechanism of Xiezhuo Jiedu recipe in preventing colorectal adenoma in mice through miRNA-34a-5p/PI3K/Akt signalling pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(11): 156-165.

[责任编辑 张丰丰]