

## 中医药治疗大肠癌相关信号通路的研究进展

史孟华<sup>1</sup>, 张相安<sup>2\*</sup>, 张双喜<sup>2</sup>, 屈海涛<sup>2</sup>

(1. 河南中医药大学, 郑州 450000;

2. 河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450000)

**[摘要]** 大肠癌的发生发展涉及多个信号通路的异常,是一种复杂的疾病,中医药通过调节多种信号通路,影响肿瘤细胞分化、细胞增殖、凋亡、细胞转移、细胞周期和肿瘤血管生成等多个生物过程达到预防结肠癌发生(炎-癌转化)、治疗原发肿瘤、防治肿瘤转移(结肠癌常见转移为肝转移、肺转移、骨转移、淋巴转移)、防治化疗出现多药耐药、减轻结肠癌化疗毒副作用的目的。研究证实中医药治疗大肠癌相关通路的研究已相当广泛,基于检索国内外文献发现,白花败酱草、片仔癀等可以调控 Notch 通路,抑制大肠癌细胞生长;姜黄素、祛瘀解毒汤等调控 Hippo 通路抑制大肠癌细胞的存活、增殖、侵袭和迁移;苦津茶、木犀草素等通过调控 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 (Keap1)/核转录因子 E<sub>2</sub> 相关因子 2 (Nrf2)/抗氧化反应元件 (ARE) 通路抑制大肠癌细胞增殖、保护肠道屏障;淫羊藿苷、银杏内酯 C 等调节肝细胞生长因子 (HGF)/间质-表皮转化因子 (c-Met) 通路诱导大肠癌细胞凋亡、防治大肠癌肝转移;毛蕊花糖苷、芹菜素等调控 p53 蛋白促进大肠癌细胞凋亡、逆转大肠癌胸苷酸合成酶 (TS),减少大肠癌多药耐药;白藜芦醇、番茄红素等调节胰岛素生长因子 (IGF)/胰岛素样生长因子受体 1 (IGF1R) 通路抑制癌细胞转移,延长无病生存期;虫草素、五倍子水提物等调控腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 通路抑制癌细胞迁移和侵袭、减少大肠癌的肺转移。以上总结旨在为中医药治疗大肠癌的深入研究提供参考,启发新的研究思路。

**[关键词]** 中医药; 大肠癌; 信号通路; 研究进展

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)08-0272-11

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20220623

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220113.1345.003.html>

**[网络出版日期]** 2022-01-13 15:25

### Research Progress of Signaling Pathways Related to Treatment of Colorectal Cancer with Chinese Medicine: A Review

SHI Meng-hua<sup>1</sup>, ZHANG Xiang-an<sup>2\*</sup>, ZHANG Shuang-xi<sup>2</sup>, QU Hai-tao<sup>2</sup>

(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China;

2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

**[Abstract]** The occurrence and development of colorectal cancer as a complex disease involves the abnormality of multiple signaling pathways. Chinese medicine regulates a variety of biological processes such as tumor cell differentiation, cell proliferation, apoptosis, cell metastasis, cell cycle, and tumor angiogenesis to prevent the occurrence of colorectal cancer (inflammation-cancer transformation), tumor metastasis (common metastases of colorectal cancer include liver metastasis, lung metastasis, bone metastasis, and lymphatic metastasis), and multidrug resistance induced by chemotherapy, treat primary tumors, and mitigate the toxic and side effects of chemotherapy. The pathways of Chinese medicine in the treatment of colorectal cancer have been intensively studied. The available studies have demonstrated that *Patrinia villosa* Juss and Pien Tze Huang can regulate the Notch pathway to inhibit the growth of colorectal cancer cells. Curcumin and Quyu Jiedu

**[收稿日期]** 2021-11-09

**[基金项目]** 河南省中医药科学研究专项(20-21ZY2180)

**[第一作者]** 史孟华,在读硕士,从事中医药防治肛肠疾病研究,E-mail:358945774@qq.com

**[通信作者]** \*张相安,博士,教授,主任医师,硕士生导师,从事中医药防治肛肠疾病研究,E-mail:zxa2105@163.com

decoction regulate Hippo pathway to inhibit the survival, proliferation, invasion, and migration of colorectal cancer cells. Kujin tea and luteolin suppress the proliferation of colorectal cancer cells and protect intestinal barrier by regulating Kelch-like epichlorohydrin-associated protein-1 (Keap1)/nuclear factor E<sub>2</sub>-related factor 2 (Nrf2)/antioxidant response element (ARE) pathway. Icariin and ginkgolide C can regulate hepatocyte growth factor (HGF)/cellular-mesenchymal to epithelial transition factor (c-Met) pathway to induce apoptosis of colorectal cancer cells and prevent liver metastasis of colorectal cancer. Verbascoside and apigenin regulate p53 protein to promote apoptosis of colorectal cancer cells, reverse thymidylate synthase (TS), and alleviate the multidrug resistance of colorectal cancer. Resveratrol and lycopene regulate insulin-like growth factor (IGF)/insulin-like growth factor receptor 1 (IGF1R) pathway to inhibit cancer cell metastasis and prolong disease-free survival. Cordycepin and Galla Chinensis water extract activate AMP-activated protein kinase (AMPK) pathway to inhibit the migration and invasion of cancer cells as well as the lung metastasis of colorectal cancer. The above summary aims to provide reference for the in-depth research on the treatment of colorectal cancer with Chinese medicine and inspire new research ideas.

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

大肠癌是我国最常见的癌症之一。根据最新的全球癌症数据统计显示,全球癌症发生率和死亡率中大肠癌皆居第3位<sup>[1]</sup>,我国国家癌症中心收集的数据表明,大肠癌发病率紧随肺癌、胃癌之后,位居第三,死亡率位居前五,且近年来由于人们生活习惯和饮食结构的改变,我国大肠癌的发病率和死亡率也在上升<sup>[2]</sup>。目前手术是治疗非转移性大肠癌的常用方法,大多数患者有切除部分直肠或结肠的倾向,晚期大肠癌的复发和转移常采用再手术、化疗、放疗、靶向治疗或其他综合治疗,虽然大肠癌在诊断和治疗方面均取得了很大进展,但患者的预后仍不令人满意<sup>[3]</sup>。此外,伊立替康和其他化疗药物的疗效往往受到化疗耐药性的影响,与之而来腹泻、呕吐、脱发、贫血、腹痛、发热等化疗不良反应也给患者带来了极大的痛苦,因此寻找更有效的医疗干预策略和方法,尤其是疗效高、副作用少的药物是当务之急<sup>[4]</sup>。

大肠癌在祖国医学上可分为“脏毒”“锁肛痔”“肠覃”“癥瘕”等类别,祖国医学认为大肠癌的病因病机为机体失衡,正气不足,外邪客体。因此,大肠癌的主要治疗原则是扶正祛邪,常用补虚,清热解毒,活血化瘀等治疗方法。与西医不同,中医更强调“整体观念”和“带瘤生存”,其治疗目标不仅是杀灭癌细胞,缩小瘤体,还可以提高患者的生活质量,延长患者的生存期<sup>[5]</sup>。2021年中国1项5 834例随机对照实验表明,不同类型和不同分期的癌症患者采用多种不同的中医药治疗方式,既可作为姑息治疗的单一疗法,也可与传统的癌症预防和治疗药物相结合,此外长期中药治疗,不仅对大肠癌患者的

生存期有积极的影响,而且有助于降低大肠癌的复发和转移风险,可灵活应用于大肠癌治疗的全过程<sup>[6-7]</sup>,这些研究充分肯定了中医药在调控大肠癌中的积极作用。另有研究发现中医药有效成分可通过自身免疫系统破坏癌细胞生存环境,调控相关信号通路,促进细胞凋亡,加强个体免疫力,消灭病原体,达到抗大肠癌的作用<sup>[8]</sup>。

信号通路是由下游基因和蛋白质介导的细胞活动的沟通过程,信号传导过程的分散会引起细胞机制的紊乱,并可能导致癌症、自身免疫和糖尿病等疾病<sup>[9]</sup>。中医药在大肠癌的预防、减毒、增效及降低复发和转移的风险中发挥着重要作用<sup>[10]</sup>,中医药的多靶点、多层次功能在大肠癌防治领域日益受到重视。全国名老中医张东岳老师的经验方脏毒清(当归、党参、半枝莲、露蜂房等)具有益气健脾养血,抗炎消肿攻毒,软坚散结消瘤的作用,临床治疗大肠癌疗效确切,细胞实验证明脏毒清调控细胞凋亡途径发挥抗大肠癌的作用,通过增强胱天蛋白酶(Caspase)-3、Caspase-9酶活性,上调B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)表达,降低Bcl-2表达,抑制人结肠癌SW480细胞增殖,促进细胞凋亡,发挥抗大肠癌的治疗作用<sup>[11]</sup>。目前中医药治疗大肠癌多基于某一通路进行临床试验研究,亦有中医药可调控如细胞凋亡通路转化生长因子(TGF)- $\beta$ /Smad通路,p16/p21-RB通路,磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)通路,表皮生长因子受体(EGFR)通路,刺猬信号(Hedgehog)通路,分泌型糖蛋白(Wnt)/ $\beta$ -链蛋白( $\beta$ -catenin)通路,有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路,核转录因子(NF)- $\kappa$ B

等信号通路在大肠癌的治疗中发挥作用<sup>[12]</sup>。然而中医药调控大肠癌的信号通路众多,基于中医药治疗大肠癌的疗效明确,且中医药调控相关信号通路综述类相关文章较少,已有文章研究不够全面,系统总结相关信号通路文章较少,对于临床研究的指导有限。因此,研究中医药调节信号通路对大肠癌的诊治具备重要价值,基于中外文献检索综述中医药治疗大肠癌可通过调控多条信号通路如Notch通路、Hippo通路、Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(Keap1)-核因子E<sub>2</sub>相关因子2(Nrf2)/抗氧化反应元件(ARE)通路、肝细胞生长因子(HGF)/间质-表皮转化因子(c-Met)通路、p53通路、胰岛素生长因子(IGF)/胰岛素样生长因子受体1(IGF1R)通路、腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)通路等影响肿瘤细胞分化、细胞增殖、凋亡、细胞转移、细胞周期、肿瘤血管生成等多个生物过程达到预防结直肠癌发生(炎-癌转化)、治疗原发肿瘤、防治肿瘤转移(结直肠癌常见转移:肝转移、肺转移、骨转移、淋巴转移)、防治化疗出现多药耐药、减轻结直肠癌化疗毒副作用的目的,旨在补充中医药调节大肠癌的相关信号通路,完善中医药调控大肠癌相关信号通路机制,为中医药诊断和治疗大肠癌提供一定程度理论指导,进一步启发中医药治疗大肠癌的医学和临床实践。

### 1 中医药治疗大肠癌 Notch 信号通路

Notch 信号通路在突变的果蝇中首次被发现,主要由 Notch 受体(Notch1、2、3、4)、Notch 配体(Serrate 样配体 Jagged1、Jagged2、Delta 样配体 Delta1、Delta3、Delta4)、纤维素合成酶样蛋白(CSL) DNA 结合蛋白、下游靶基因4部分组成。在原发性大肠癌中 Notch 信号具有强烈的激活作用,通过细胞凋亡、增殖、迁移和血管生成等途径参与大肠癌的发生和发展,并调节结肠杯状细胞和干细胞的分化,并引导肠道前体细胞分化,不是向具有分泌属性的系细胞分化,而是向获得吸收属性的方向分化<sup>[13-15]</sup>,在调节隐窝祖细胞的增殖和结肠上皮细胞的分化中 Notch 受体扮演着至关重要的作用。正是这种细胞属性的精细调整维持了肠内动态平衡,对大肠癌的发展至关重要。

白花败酱草又名败酱草,是败酱科多年生草本,除抗炎、抗菌、镇静等药理作用外还具有抗肿瘤活性<sup>[16]</sup>。实验证明,通过白花败酱草对人结肠癌 SW480 细胞干预后,抑制 Notch 信号通路效应分子 Notch1 基因及靶基因发状分裂相关增强子(Hes)1 的表达,显示 Notch1、Hes1 信使核糖核酸(mRNA)

表达降低,达到抑制结直肠癌细胞的作用<sup>[17]</sup>。

片仔癀(PZH)是由蛇胆、麝香、牛黄、三七等多种中药材组成的一种中成药,具有清热解毒、消肿止痛、凉血化瘀的功效,齐飞<sup>[18]</sup>通过研究显示,PZH 呈浓度依赖性下调 Notch1 和 Hes1 在基因水平、蛋白水平的表达,明显降低大肠癌干细胞 CR-CSCs 中 Notch1 和 Hes1 mRNA 的水平,显著抑制 Notch1 和 Hes1 的表达,表明 PZH 通过抑制 Notch 通路抑制 CR-CSCs 增殖,促进 CR-CSCs 凋亡和分化,达到抗大肠癌的作用。

芦丁是一种具有生物活性的多酚类黄酮醇,广泛存在于槐米等中草药中,现代药理证实具有抗癌、抗增殖、抗氧化等作用<sup>[19]</sup>。高蕊等<sup>[20]</sup>研究发现,芦丁通过抑制 Notch1 与 Hes1 介导的细胞增殖分化途径,显著下调 Notch1、Hes1 mRNA 和蛋白表达水平,抑制 SW480 细胞增殖实现治疗结肠癌的作用。

黄芩苷是从干燥黄芩根中分离出来的一种具有较强抗癌反应的黄酮类化合物。梁璐等<sup>[21]</sup>研究显示,通过不同浓度黄芩苷对人结肠癌 SW480 细胞生长的细胞实验,药物浓度越高,Notch1 蛋白表达、Jagged1 基因表达越低,Hes1 蛋白的表达趋势与此相同。由此可知,黄芩苷通过负性调节 Notch 通路抑制人结肠癌 SW480 细胞的增殖并促进其凋亡。

### 2 中医药治疗大肠癌 Hippo 信号通路

Hippo 通路最初是通过筛选果蝇突变而被识别和命名的<sup>[22]</sup>。Hippo 信号上游调节分子中 G 蛋白偶联受体(Gprs)是最大的细胞表面受体家族,已被报道为 Hippo 信号通路上游重要调节因子<sup>[23]</sup>。主要结构为核心分子,大肿瘤抑制激酶 1/2(LATS1/2)、哺乳动物不育系 20 样激酶 1/2(MST1/2)、单极纺锤体-结合蛋白(MOB)和含 WW 结构域的人同源重组蛋白 1(SAV1);下游效应分子 Yes 激酶相关蛋白/具有 PDZ 基序的辅转录激活子(YAP/TAZ)。MST 和 LATS 是肿瘤抑制基因,在调节途径中起到抑制过度细胞增殖的作用<sup>[24]</sup>,而其下游效应因子是致癌基因,可促进过度细胞增殖并抑制凋亡<sup>[25]</sup>。其中 YAP 和 TAZ 不仅已成为早期胚胎发育的关键调节因子,还是几种组织类型的发育和生长的关键因子<sup>[26]</sup>。有报道指出,Hippo 信号通路失活、YAP/TAZ 激活、MST1/2 低表达所造成的大肠细胞高增殖环境在包括结直肠癌在内的多种癌症中均有发现<sup>[27-29]</sup>。最重要的是,YAP/TAZ 在大肠癌组织中的表达高于癌旁组织,其表达可作为判断大肠癌预后的指标<sup>[30]</sup>。此外,YAP 还能提高大肠癌细胞对化疗的耐药性。因

此,Hippo信号通路这一大肠癌研究热点,也将成为中医药抗癌治疗的新靶点。

姜黄素是从姜黄中提取的多酚类化合物,具有抗氧化、抗炎、抗纤维化、抗菌、抗肿瘤等多种药理活性。YU等<sup>[31]</sup>研究发现,姜黄素可明显降低Hippo信号通路关键因子的MST-1、LATS1和磷酸化(p)-YAP1在大肠癌组织中的表达水平,YAP1表达水平降低;并且通过上调miR-30a-5p的表达,激活Hippo信号通路,可抑制人结肠癌HCT116细胞的存活、侵袭和转移,达到治疗大肠癌、防止转移的目的。

祛瘀解毒汤是广东省中医院经验方,主要成分有半枝莲、桃仁、莪术、白花蛇舌草、党参、土鳖、黄芪、茯苓、枳壳等,具有扶正祛邪、解毒祛瘀的功效。祛瘀解毒汤通过抑制Hippo信号通路核心蛋白YAP表达,增强上皮-间质转化(EMT)标志蛋白E-上皮钙黏蛋白(E-cadherin)表达,延缓EMT进程,降低HCT116干细胞活力,抑制其增殖、浸润、侵袭和转移,从而达到干预结肠癌的转移的目的<sup>[32]</sup>。

白花蛇舌草具有免疫调节、抗肿瘤、镇痛解毒等功效,其提取物可减弱细胞中YAP1、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 蛋白表达、抑制HCT-8细胞增殖,从而达到通过抑制Hippo/YAP信号通路,促进HCT-8细胞凋亡,治疗结肠癌的目的<sup>[33]</sup>。

### 3 中医药治疗大肠癌 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路

Keap1/Nrf2/ARE通路目前被认为是对抗氧化损伤和炎症最重要的细胞防御系统之一,因此通路失调与人体的众多疾病有关,尤其是癌症。生理前提下,位于细胞质中的Nrf2以静止状态与Keap1结合,Nrf2-Keap1复合物在泛素蛋白酶体作用下迅速降解;氧化应激条件下,Nrf2被激活并与Keap1分离,然后转移到细胞核与ARE结合并促进下游抗氧化蛋白的表达,包括血红素氧合酶-1(HO-1)和还原型辅酶/醌氧化还原酶-1(NQO-1),并与靶基因相互作用,从而调节抗氧化基因的转录和翻译<sup>[34]</sup>。除减轻氧化应激外,Nrf2的活化还能预防炎症,Nrf2的失活将导致氧化应激的增加,进而导致细胞因子产生的放大,Nrf2在癌症的发展和进展中具有双重优势。激活Keap1/Nrf2/ARE信号通路可预防早期癌症的发展,Nrf2/ARE通路在大肠癌中起作用<sup>[35-36]</sup>。

苦津茶为槭树科植物(又称枫树)苦茶槭和茶条槭的嫩叶经加工而成,研究发现茶条槭及苦茶槭为《救荒本草》中云桑的原植物,又称桑条、桑茶芽、青桑、银桑叶<sup>[37-38]</sup>。BI等<sup>[39]</sup>研究发现,Acer ginnala是人结肠癌细胞Nrf2信号通路的激活因子,通过抑

制Keap1上调p62来激活Nrf2信号通路,上调Nrf2相关抗氧化基因Nrf2、HO-1和NQO-1的mRNA表达水平以促进Nrf2核易位,上调Nrf2、HO-1和NQO-1蛋白抑制结肠癌细胞(HCT116、SW480和SW620)达到预防结肠癌的作用。

木犀草素是从天然植物中提取的一种化合物,是连翘的重要活性物质,具有抗炎、抗过敏、抗癌和抗氧化作用,可预防退行性疾病<sup>[40]</sup>。KANG等<sup>[41]</sup>研究发现,木犀草素对结肠癌细胞具有抗癌作用,通过诱导Nrf2启动子区DNA去甲基化而引起的Nrf2转录增加。此外,木犀草素增加了Nrf2与p53的相互作用,增加了抗氧化酶和凋亡相关蛋白的表达,通过诱导细胞凋亡而达到抗癌的作用,为大肠癌的预防和治疗提供了新的思路。

白藜芦醇(RSV)对多种疾病具有抗炎和抗癌作用,并能抑制脂质过氧化。ZHUANG等<sup>[42]</sup>研究发现,RSV通过激活Nrf2信号通路来降低氧化状态,RSV以剂量依赖性的方式上调了p-Nrf2和p-Akt的水平,通过降低细胞内的活性氧族(ROS)和凋亡率,上调抗氧化系统的活性,改善肠道屏障,保护猪小肠上皮细胞(IPEC-J2)免受氧化应激,可以保护肠道屏障的完整性,实现大肠癌的防治。

### 4 中医药治疗大肠癌 HGF/c-Met 信号通路

大肠癌是最常见的恶性肿瘤之一,肠癌细胞最容易转移到肝脏,发展为肝转移,其死亡率也在上升,一种新的结肠癌转移相关基因1(MACC1)是HGF-Met信号传递和调控大肠癌进展和转移的关键参与者。HGF/c-Met在肿瘤侵袭性生长和转移中起重要作用,c-Met原癌基因是一种重要的侵袭性生长调控因子,由于干细胞和癌细胞共同表达,当其同源受体c-Met被连接时HGF被激活<sup>[43]</sup>。Met信号通路还受到受体酪氨酸激酶串扰,主要是EGFR的调控,Met和EGFR均存在于大肠癌中,单独阻断Met或EGFR对下游细胞外信号调节激酶(ERK)/PI3K的激活无明显影响<sup>[44]</sup>。一篇文章首次证明人大肠癌相关成纤维细胞(CC-CAFs)对大肠癌转移过程中的黏附有影响,并证实其对大肠癌细胞迁移的影响,CC-CAFs通过HGF/Met/Akt信号上调CD44,促进大肠癌的转移<sup>[45]</sup>。

淫羊藿苷(IGT)是从淫羊藿属植物中提取的IGT的水解产物,使用IGT治疗可显著提高HGF水平,促进其受体c-Met的表达,且IGT和HGF能显著增加Bcl-2的表达,降低Caspase-3和Bax的表达<sup>[46]</sup>,表明IGT通过调节HGF/c-Met通路改善间充质干细

胞(MSCs)发挥抗凋亡作用。

银杏内酯C(GGC)是银杏叶的提取物之一,GGC通过调节c-Met磷酸化而发挥其抗肿瘤作用,可作为抗肝癌的有效治疗手段。YANG等<sup>[47]</sup>研究发现,GGC抑制HGF诱导的c-Met及丝裂原细胞外信号调节激酶(MEK)/ERK和PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶点(mTOR)等下游致癌通路;抑制Bcl-2、大分子B淋巴细胞瘤(Bcl-XL)、存活素(survivin)、凋亡抑制因子-1(IAP-1)、IAP-2、环氧合酶-2(COX-2)和细胞周期蛋白(Cyclin)D<sub>1</sub>等多种致瘤蛋白的表达,并诱导细胞凋亡。这些均表明,GGC通过调节c-Met磷酸化而发挥其抗肿瘤作用,可作为大肠癌肝转移的有效治疗手段。

灵芪胶囊(黄芪、灵芝、贯众、重楼、山慈菇、莪术、茯苓、人参等)由黑龙江省中医药大学药厂加工而成,具有扶正祛邪、益气养阴、解毒散瘀的功效,在临床运用中具有较显著的抗肿瘤作用。王国胜<sup>[48]</sup>通过建立结直肠癌荷瘤裸鼠转移瘤模型发现,灵芪胶囊含药血清能够抑制HGF/c-Met信号通路,通过降低组织瘤重水平,抑制HGF mRNA水平,降低HGF蛋白的相对表达量,抑制酪氨酸激酶蛋白(PTK),上调c-Met mRNA水平,提高c-Met蛋白的相对表达量,显著抑制和诱导人结直肠癌LoVo细胞的生长和凋亡,防止细胞进一步侵袭和转移,发挥抗大肠癌的作用。

## 5 中医药治疗大肠癌p53信号通路

p53转录因子是一种重要的肿瘤抑制因子,通过调控DNA修复、细胞周期阻滞、细胞衰老、细胞死亡、细胞分化和代谢等多种细胞反应在抑制癌症方面发挥重要作用<sup>[49]</sup>。p53信号不是一种典型的信号通路,但由于其非转录功能、在肿瘤发生过程中的作用以及与其他信号通路的相互作用,可以看作是一个单独的信号通路。由于E<sub>3</sub>泛素连接酶鼠双微基因-2(MDM-2)在非应激的细胞中的泛素化,p53的水平一直保持低水平。致癌事件可导致p19交替阅读框(Arf)蛋白的转录,从而抑制MDM-2的功能,从而无法调节细胞内p53的水平,p53基因突变和功能异常导致细胞检查点丢失和程序性细胞死亡,从而损害遗传完整性。突变也会促进EMT和腺瘤性息肉的形成,最终导致恶性肿瘤,即大肠癌。另外还注意到,80%的p53突变是由错义突变引起的,主要发生在第4至第8外显子<sup>[50]</sup>。

毛蕊花糖苷(VB)是从天然中草药(肉苁蓉、地黄、甘肃马先蒿等)中提取而来的一种活性成分,具

有抗肿瘤、抗氧化、抗炎、护肝等作用<sup>[51]</sup>。ZHOU等<sup>[52]</sup>研究发现,VB治疗可显著提高同源结构域相互作用蛋白激酶2(HIPK2)、p53、Bax蛋白在大肠癌细胞(HCT-116、HT-29、SW620和LoVo)的表达,并呈时间和剂量依赖性降低大肠癌细胞(HCT-116、HT-29)抗凋亡Bcl-2的表达,而促凋亡作用被p53特异性抑制剂FPT-a所抵消,故VB通过提高同源结构域相互作用蛋白激酶(HIPK)2水平,促进p53磷酸化和Bax表达,抑制Bcl-2表达,激活HIPK2/p53信号通路,增加细胞凋亡,达到治疗结直肠癌的目的。

中药复方补肾解毒散结方(地黄、肉苁蓉、八月札、蛇莓、山慈菇等组成)是上海中医药大学附属曙光医院肿瘤科经验方,具有补肾解毒、消肿散结的作用。补肾解毒散结方醇提物能抑制p53信号通路,一方面抑制瘤体生长,另一方面通过上调通路HIPK2、p53蛋白表达水平抑制人结肠癌HCT-116细胞的生长、克隆和增殖,达到治疗大肠癌的目的<sup>[53]</sup>。

芹菜素(API)是日常食物中常见的黄酮类成分,因其在芹菜中含量最高而得名,也可见于中药石斛、地锦草,具有抗癌、抗氧化、降血压的作用<sup>[54-55]</sup>。API以剂量依赖性上调p53在HCT116细胞核中的表达,并在(20 μmol·L<sup>-1</sup>)处理24 h逆转5-氟尿嘧啶(5-Fu)诱导的大肠癌细胞胸苷酸合成酶(TS)的上调,实现治疗大肠癌多药耐药的目的<sup>[56]</sup>。

槲皮素以p53依赖的方式增强了5-Fu诱导的大肠癌细胞DNA片段化和促凋亡效应<sup>[57]</sup>;木犀草素通过调控凋亡相关蛋白表达(p53、Bax和Bcl-2)而抑制大肠癌细胞的生长<sup>[58]</sup>;蛇床子素通过激活促凋亡信号通路和上调p53表达,显著降低细胞活力,诱导结肠癌细胞(HCT116和SW480细胞)凋亡<sup>[59]</sup>。

## 6 中医药治疗大肠癌IGF/IGF1R信号通路

IGF/IGF1R系统在大肠癌的发生和发展中起着重要的作用,包括IGF、IGF1R和胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBPs)。IGF激活在肿瘤细胞中经常被过度表达的IGF1R,引发许多细胞内信号级联,从而促进细胞周期进程,抑制细胞凋亡,高循环IGF1浓度和黏膜IGF1R表达可能在结直肠癌的形成和发展中起重要作用,IGF1及其受体在癌变前可能被激活,并可能促进腺瘤性息肉的生长和恶性转化。IGF1和IGF1R可能是评价结直肠肿瘤发生阶段和风险的有用生物标志物,IGF1R受体在结肠癌细胞株Caco2、HT29、SW837和SW480表达呈现高水平,且SW837和SW480细胞均表现出该受体的本体性激活<sup>[60-61]</sup>。一项回顾性显示,IGF1R与Ⅲ期结肠癌

患者无病生存(DFS)密切相关,通过分析了接受Ⅲ期结肠癌手术的患者101例,采用免疫组织化学和定量实时定量PCR检测肿瘤组织中IGF1R和IGF-II/IGF2的表达情况;用Cox比例风险模型分析标记物与DFS的相关性,发现IGF1R蛋白低表达与DFS缩短显著相关,IGF1R蛋白低表达是Ⅲ期结肠癌患者预后的不良指标之一<sup>[62]</sup>。

表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)具有降低氧化应激水平和抗肿瘤等作用,是一种从绿茶中提取的多酚化合物<sup>[63]</sup>。绿茶性味,甘、苦,南齐《褚氏遗书·除疾》谓:“甘解毒,苦去热”,绿茶功效清热解毒,益胃生津<sup>[64]</sup>。ZANAN等<sup>[62]</sup>研究发现,EGCG(20 mg·L<sup>-1</sup>)处理SW837细胞在升高3~6 h内IGFBP-3蛋白和mRNA水平,在6 h内降低使IGF1R蛋白磷酸化(即活化),并在12 h内降低IGF1蛋白和mRNA水平,EGCG处理SW837细胞96 h后,极低质量浓度(1.0 mg·L<sup>-1</sup>)的EGCG抑制IGF1R的活化,抑制IGF1蛋白的表达,并增加IGFBP-3蛋白的表达,降低其基质金属蛋白酶(MMP)-7和MMP-9 mRNA水平,并增加诱导剂TGF-β<sub>2</sub>的瞬时表达,进一步证明EGCG及其相关化合物通过IGF/IGF1R信号通路抑制结直肠的化学预防或治疗作用。

膳食生物活性化合物番茄红素(Lyc)是一种主要存在于茄科植物西红柿的成熟果实的β-胡萝卜素的无环异构体,《陆川本草》曰:“生津止渴,健胃消食”,主治口渴和食欲不振,具有优良的抗氧化、高效灭活性氧和抗炎作用,对不同类型的癌症具有保护作用,无毒性作用,且具有多重致敏作用。墨西哥一课题组发现,Lyc联合长双歧杆菌BAA-999微胶囊制剂(BF)口服可以影响结直肠小鼠IGF1/IGF1R/IGFBP3蛋白表达,通过显著降低IGF1和IGF1R蛋白的阳性表达率和表达级别,降低IGFBP3的表达<sup>[65]</sup>。表明Lyc+BF通过调节IGF1/IGF1R系统产生显著的化学预防结直肠癌的潜力,为中医药防治大肠癌提供了新的诊疗思路及方法。

白藜芦醇(RSV)是一种具有抗癌活性的天然多酚化合物。CHEN等<sup>[66]</sup>研究发现,RSV在预防结肠癌HT29细胞黏附方面有一定的作用,通过阻断ERK1/2通路、激活蛋白磷酸酶2A(PP2A)、激活磷酸酶和张力蛋白同源物基因(PTEN),失活Akt,从而阻止IGF1诱导的癌细胞黏附,以达到有助于其预防结直肠肿瘤转移的目的;LI等<sup>[67]</sup>研究发现,RSV通过抑制IGF1与受体的结合,显著降低IGF1R及其下游信号分子的磷酸化,刺激肠成纤维细胞I型胶

原合成。有研究指出新见解<sup>[68]</sup>,肿瘤相关成纤维细胞产生I型胶原不会促进癌细胞发育,在控制肿瘤的进展中起到保护作用,这为RSV治疗大肠癌提供新的靶点和理论依据。

## 7 中医药治疗大肠癌 AMPK 信号通路

AMPK是维持能量稳态和细胞增殖的主要调节因子,一种能量传感器,当细胞内AMP与三磷酸腺苷(ATP)的比值升高时,AMPK被上游酶激活。激活后,AMPK磷酸化下游底物,促进分解代谢,阻碍合成代谢,导致ATP产生和能量恢复。AMPK已被证实对肠道健康的有益,具有促进肠道吸收、改善屏障功能、抑制结直肠癌的发生,减少肠道炎症和代谢性疾病的作用<sup>[69]</sup>。AMPK通过促进尾状同源盒2(CDX2)诱导的分化和减少COX-2对细胞凋亡和炎症的调节来抑制肿瘤进展,亦可通过诱导大肠癌细胞凋亡和自噬来抑制肿瘤的发生。

五倍子的药用价值最早记录在《本草拾遗》中:“治肠虚泄痢,熟汤服”,书中首次提出五倍子有涩肠止泻的作用<sup>[70]</sup>,五倍子水提取物(GRWE)是五倍子蚜虫寄生而形成水煎提取的水提取物干粉。韩国一团队首次证明<sup>[71]</sup>,GRWE通过切割Caspase-3和多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)蛋白、下调Caspase-8、Caspase-9、Bcl-2和Bcl-x1的表达,上调Bax等途径诱导结肠26细胞凋亡对转移性大肠癌细胞具有抗转移潜力;调节EMT标记物的表达,抑制大肠癌细胞的EMT,抑制MMP-2和MMP-9活性来抑制细胞迁移和侵袭,减少大肠癌细胞的肺转移,可作为一种治疗大肠癌转移的潜在药物。

小檗碱具有抗结肠炎和抗结肠癌的作用,是从中草药黄连中提取的一种天然化合物,通过激活HCT116细胞的AMP活化蛋白激酶AMPK,降低AMPK下游靶基因mTOR活性,抑制COX-2的表达,激活p53磷酸化,可抑制肿瘤生长、减少肿瘤细胞增殖和数量,增加肿瘤细胞凋亡,同时具有多个靶点,可作为单独或联合常规疗法预防和/或治疗大肠癌的替代疗法<sup>[72]</sup>。

虫草素是冬虫夏草及北虫草中的主要活性成分之一,是第一个从真菌中分离出来的核苷类抗菌素,具有多种药理活性,已被证实对肝癌、结直肠癌、甲状腺癌等各种肿瘤细胞的生长增殖具有抑制作用<sup>[73]</sup>。虫草素调节前列腺素受体EP4(EP4)-AMPK-C反应元件结合蛋白(CREB)轴,抑制HCT116细胞的迁移和侵袭,通过抑制MMP-9的失活,以及下调Cox-2的表达和PGE、抑制并失活

Ep4, 激活 AMP, 抑制脂多糖促进细胞的迁移和侵袭<sup>[74-75]</sup>, 进一步说明中草药活性成分虫草素在治疗大肠癌中的应用潜力。

## 8 小结与展望

中医药(中药或复方)可以调节多种信号通路, 如 Notch 通路、Hippo 通路、Keap1/Nrf2/ARE 通路、HGF/c-Met 通路、p53 通路、IGF/IGF1R 通路、AMPK 通路等达到治疗大肠癌的目的, 通过综述发现各中药有效成分的来源多为清热药、补虚药、兼有理血药、收涩药、止咳平喘药, 能调节大肠癌发生发展的中药复方大多归属于补益剂、少见于清热剂、理血剂。其原因可能与中医对大肠癌病机的认识和临床治疗原则有关, 中医学认为机体失调, 正气不足, 外邪客体, 是诱发大肠癌的重要原因, “正气内存, 邪不可干”, 故大肠癌的治疗应扶助正气, 祛除病邪。中药以补虚类扶正, 清热解毒、活血化瘀类祛邪或可治疗大肠癌, 调控相关信号通路细胞增殖、分化、凋亡等生物过程并防止其复发、转移, 减轻化疗副作用, 另外部分敛肺涩肠类、止咳平喘类中

药亦具有治疗大肠癌的作用, 猜测肺与大肠相表里有关, 提示临床或可从调理肺功能方面入手治疗大肠癌, 肺主气(司呼吸), 主血(朝百脉主治节), 主水(通调水道), 肺气足则全身气、血、水宣发肃降功能正常, 大肠传导正常, 或可调节大肠癌 HGF/c-Met、AMPK 等信号通路、改善异常蛋白, 抑制肿瘤生长, 促进细胞凋亡、减少迁移、侵袭、转移的目的。中医药可以调控大肠癌多个信号通路, 如 Notch 通路、Hippo 通路、Keap1/Nrf2/ARE 通路、HGF/c-Met 通路、p53 通路、IGF/IGF1R 通路、AMPK 通路等; 并影响大肠癌发生发展相关因素(肿瘤细胞增殖、细胞分化、细胞凋亡、细胞转移、细胞周期、肿瘤血管生成等生物过程), 从而发挥预防结直肠癌发生(炎-癌转化)、治疗原发肿瘤、防治肿瘤转移(结直肠癌常见转移: 肝转移、肺转移、骨转移、淋巴转移)、防治化疗出现多药耐药、减轻结直肠癌化疗的不良反应的作用。中药分类对大肠癌的调控作用并不局限于本文讨论的范畴, 中药复方和单体调控信号通路对大肠癌的作用机制及研究靶点总结见表 1、表 2。

表 1 中药复方对大肠癌相关信号通路的调控作用

Table 1 Regulatory effect of compound prescription on colorectal cancer-related signaling pathway

复方	药物组成	中药分类	功效	调控通路	作用靶点	作用
脏毒清 <sup>[11]</sup>	当归、党参、半枝莲、露蜂房等	补益剂	益气健脾养血, 抗炎消肿攻毒, 软坚散结消瘤	细胞凋亡通路 ↑	Caspase-3 ↑, Caspase-9 ↑, Bax ↑, Bcl-2 ↑	细胞增殖 ↓, 细胞凋亡 ↑
片仔癀 <sup>[18]</sup>	蛇胆、麝香、牛黄、三七等	清热 解毒剂	清热解毒、消肿止痛、凉血化瘀	Notch 信号通路 ↓	Notch1 mRNA ↓, Hes1 mRNA ↓, Notch1 ↓, Hes1 ↓	细胞增殖 ↓, 细胞凋亡 ↑, 细胞分化 ↑
祛瘀解毒汤 <sup>[32]</sup>	半枝莲、桃仁、莪术、白花蛇舌草、党参、土鳖、黄芪、茯苓、枳壳等	理血剂 祛瘀	扶正祛邪、解毒祛瘀	Hippo 信号通路 ↓	YAP ↓, E-cadherin ↑, EMT ↓	细胞活力 ↓, 增殖 ↓, 浸润 ↓, 侵袭 ↓, 转移 ↓
灵芪胶囊 <sup>[48]</sup>	黄芪、灵芝、贯众、重楼、山慈菇、莪术、茯苓、人参等	补益剂	扶正祛邪、益气养阴、解毒散瘀	HGF/c-Met 信号通路 ↓	HGF mRNA ↓, c-Met mRNA ↑, PTK ↓, HGF ↓, c-Met ↑	细胞生长 ↓, 凋亡 ↑, 侵袭 ↓, 转移 ↓, 组织瘤重水平 ↓
补肾解毒散方 <sup>[53]</sup>	地黄、肉苁蓉、八月札、蛇莓、山慈菇等	补益剂	补肾解毒、消肿散结	p53 信号通路 ↑	HIPK2 ↑, p53 ↑	瘤体生长 ↓, 细胞生长 ↓, 克隆 ↓, 增殖 ↓

注: ↑ 促进或上调; ↓ 抑制或下调(表 2 同)

目前仍发现一些问题, ①中医药治疗大肠癌涉及的发现的通路并不是孤立存在的, 中医药本身多层次、多靶点, 治疗范围广, 也决定了相关信号通路之间的串联亦很重要, 目前国内外文献检索多基于某一通路进行研究, 对通路间交互串联少有研究, 后期将继续进行整理工作、完善中医药调控相关信号通路串扰对大肠癌的作用机制, 为临床应用中医药治疗大肠癌提供更系统、科学的理论依

据; ②大肠癌最有效的主要治疗方法是手术, 中医药治疗大肠癌主要是抑制细胞增殖、迁移、诱导凋亡和自噬有关, 术后患者的无病生存期以及大肠癌的转移(肝、肺、骨、淋巴转移等)、化疗后多药耐药性及化疗药药物毒性也应成为中医药治疗大肠癌相关信号通路研究重点, 在后期, 研究组将继续研究中医药治疗大肠癌的相关信号通路研究; ③中医药是我国的伟大宝库, 2021 年 10 月 6 日 Nature 主刊

表2 中药对大肠癌相关信号通路的调控作用

Table 2 Regulation of traditional chinese medicine on signaling pathways associated with colorectal cancer

中药	来源组成	中药分类	功效	调控通路	作用靶点	作用
白花败酱草 <sup>[16-17]</sup>	败酱科草本植物	清热药	清热解毒、活血排脓、散瘀消肿、镇心安神	Notch信号通路↓	Notch1↓, Hes1 mRNA↓	细胞增殖↓, 细胞凋亡↑
芦丁 <sup>[19-20]</sup>	槐米	清热药	凉血止血、清肝泻火	Notch信号通路↓	Notch1↓, Hes1↓	细胞增殖↓, 分化↓
黄芩苷 <sup>[21-22]</sup>	黄芩	清热药	清热燥湿、泻火解毒、止血安胎	Notch信号通路↓	Notch1↓, Hes1↓, Jagged1↓	细胞增殖↓, 细胞凋亡↑
姜黄素 <sup>[31]</sup>	姜黄	活血止痛药	破血行气、通经止痛	Hippo信号通路↑	MST-1↓, LATS1↓, YAP1↓, miR-30a-5p↑	细胞存活↓, 侵袭↓, 迁移↓
白花蛇舌草 <sup>[33]</sup>	茜草科植物白花蛇舌草的带根全草	清热药	清热解毒、利湿通淋	Hippo/YAP信号通路↓	YAP1↓, TNF-α↓	细胞增殖↓, 细胞凋亡↑
苦丁茶 <sup>[39]</sup>	槭树科植物苦丁茶的幼芽及嫩叶	清热药	清肝明目	Keap1-Nrf2-ARE通路↑	p62↑, Keap1↓, Nrf2↑, HO-1↑, NQO-1↑	阻滞细胞周期, 细胞增殖↓
木犀草素 <sup>[40-41]</sup>	连翘	清热药	清热解毒、疏散风热、消肿散结	Keap1/Nrf2/ARE通路↑	Nrf2↑, p53↑, p21↑	阻滞细胞周期, 细胞凋亡↑
白藜芦醇 <sup>[42]</sup>	虎杖等	利湿退黄药	利湿退黄、清热解毒、散瘀止痛、化痰止咳	Keap1-Nrf2-ARE通路↑	p-Nrf2↑, p-Akt↑, ROS↓	肠道通透性↑, 上皮细胞↑, 炎症↓
淫羊藿苷 <sup>[46]</sup>	淫羊藿	补虚药	补肾阳、强筋骨、祛风湿	HGF/c-Met信号通路↑	HGF↑, c-Met↑, Bcl-2↑	肝转移↓
银杏内酯C <sup>[47]</sup>	银杏叶	止咳平喘药	活血化瘀、通络止痛、敛肺平喘、化浊降脂	HGF/c-Met信号通路↓	HGF↓, c-Met↑, Survivin↓, IAP-1↓, IAP-2↓, Bcl-2↓, Bcl-XL↓, Cyclin D <sub>1</sub> ↓, COX-2↓	细胞凋亡↑, 肝转移↓
毛蕊花糖苷 <sup>[51-52]</sup>	肉苁蓉	补虚药	补益、温阳、养精、润肠通便	p53通路↑	HIPK2↑, p53↑, Bax↑	细胞凋亡↑
芹菜素 <sup>[55-56]</sup>	石斛、芹菜等	补虚药	益胃生津、滋阴清热	p53通路↑	p53↑, TS↓	多药耐药↓
表没食子儿茶素没食子酸酯 <sup>[62, 64]</sup>	绿茶提取物多酚的主要成分	清热药	清热解毒、益胃生津	IGF/IGF1R信号通路↓	IGF1R↓, MMPs-7↓, MMPs-9↓	细胞增殖↓
番茄红素 <sup>[65]</sup>	番茄	补虚药	生津止渴、健胃消食	IGF/IGF1R信号通路	IGF1↓, IGF1R↓	预防结肠癌↑
白藜芦醇 <sup>[66-67]</sup>	虎杖	利湿退黄药	利湿退黄、清热解毒、散瘀止痛、化痰止咳	IGF/IGF1R信号通路↓	PP2A↑, PTEN↑, Akt↓, IGF1R↓	肠成纤维细胞I型胶原↑, 细胞转移↓
五倍子水提取物 <sup>[70-71]</sup>	五倍子	收涩药	敛肺降火、涩肠止泻	AMPK信号通路↓	Caspase-8↓, Caspase-9↓, Bax↑, EMT↓	细胞迁移↓, 侵袭↓, 肺转移↓
小檗碱 <sup>[72]</sup>	黄连	清热药	清热燥湿、泻火解毒	AMPK信号通路↑	mTOR↓, COX-2↓	细胞生长↓, 凋亡↑, 增殖↑
虫草素 <sup>[75]</sup>	冬虫夏草主要活性之一	补虚药	补肾益肺、祛痰止咳平喘、止血化痰	AMPK信号通路↑	(MMP)-9↓, Cox-2↓, PGE↓, AMP↑, LPS↓	细胞迁移↓, 侵袭↓

以焦点关注特刊的形式来关注中医药的发展,用现代的科学的技术手段和方法深入研究与挖掘中医

药。据文献检索多数信号通路目前中文研究较少,青年中医药学子更应该有文化自信,重视中医基础

理论的指导作用,努力挖掘中医药的价值,继承精华,不断创新,更好的应用中医药防治大肠癌。

[参考文献]

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 宋太平, 巩跃生, 等. 宋光瑞肛肠病临证经验实录 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2018: 433-434.
- [3] SUN Q, HE M, ZHANG M, et al. Traditional Chinese medicine and colorectal cancer: implications for drug discovery [J]. *Front Pharmacol*, 2021, doi: 10.3389/fphar.2021.685002.
- [4] LIEN C Y, LU C W, LIN Y H, et al. Chinese herbal medicine, Guilu Erxian Glue, as alternative medicine for adverse side effects of chemotherapy in doxorubicin-treated cell and mouse models [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, doi: 10.1155/2021/5548968.
- [5] 林龙, 王雄文. 基于中医整体观念的带瘤生存与见瘤治瘤 [J]. *中医学报*, 2021, 36(10): 2077-2080.
- [6] LU C L, LI X, ZHOU H M, et al. Traditional Chinese medicine in cancer care: an overview of 5834 randomized controlled trials published in Chinese [J]. *Integr Cancer Ther*, 2021, doi: 10.1177/15347354211031650.
- [7] WANG Y, LIU P, FANG Y, et al. The effect of long-term traditional Chinese medicine treatment on survival time of colorectal cancer based on propensity score matching: a retrospective cohort study [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, doi: 10.1155/2020/7023420.
- [8] YE L, JIA Y, JI K E, et al. Traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of cancer and cancer metastasis [J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(3): 1240-1250.
- [9] TABIBZADEH A, TAMESHKEL F S, MORADI Y, et al. Signal transduction pathway mutations in gastrointestinal (GI) cancers: a systematic review and meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 18713.
- [10] HUANG M Y, ZHANG L L, DING J, et al. Anticancer drug discovery from Chinese medicinal herbs [J]. *Chin Med*, 2018, 13(1): 1-9.
- [11] 安永康, 荫晴, 张双喜, 等. 中药复方脏毒清体外诱导人结肠癌 SW480 细胞凋亡的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(7): 155-158.
- [12] 王菁雯, 沈克平, 胡兵. 中医药对大肠癌信号通路的调控作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(1): 227-234.
- [13] HORI K, SEN A, ARTAVANIS-TSAKONAS S. Notch signaling at a glance [J]. *J Cell Sci*, 2013, 126(Pt 10): 2135-2140.
- [14] VINSON K E, GEORGE D C, FENDER A W, et al. The Notch pathway in colorectal cancer [J]. *Int. J. Cancer*, 2016, 138(8): 1835-1842.
- [15] TYAGI A, SHARMA A K, DAMODARAN C. A review on Notch signaling and colorectal cancer [J]. *Cells*, 2020, doi: 10.3390/cells9061549.
- [16] 周丽萍, 韩啸, 李晓晨, 等. 基于谱效关系的白花败酱草黄酮部位抗肠肿瘤活性成分筛选研究 [J]. *亚太传统医药*, 2021, 17(6): 45-48.
- [17] 黄芳芳, 张双喜, 郜志诚, 等. 白花败酱草提取物对人结肠癌细胞 SW480 增殖和凋亡的影响 [J]. *中成药*, 2021, 43(9): 2525-2528.
- [18] 齐飞. 基于 Notch 通路探讨片仔癀对大肠癌干细胞增殖、凋亡、分化的影响及作用机制 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2016.
- [19] 李珂, 冯亚莉, 曹瑞梅, 等. 芦丁的结构修饰及生物活性研究进展 [J]. *中草药*, 2021, 52(20): 6413-6424.
- [20] 高蕊, 何东宁, 王亚帝, 等. 芦丁通过 Notch 信号通路抑制结肠癌细胞增殖 [J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(5): 1192-1194.
- [21] 梁璐, 严鸣光, 杨秋敏, 等. 黄芩苷通过 Notch 通路对人结肠癌 SW480 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(14): 2468-2472.
- [22] CHEN Y A, LU C Y, CHENG T Y, et al. WW domain-containing proteins YAP and TAZ in the Hippo pathway as key regulators in stemness maintenance, tissue homeostasis, and tumorigenesis [J]. *Front Oncol*, 2019, doi: 10.3389/fonc.2019.00060.
- [23] YU F X, ZHAO B, PANUPINTHU N, et al. Regulation of the Hippo-YAP pathway by G-protein-coupled receptor signaling [J]. *Cell*, 2012, 150(4): 780-791.
- [24] WARREN J, XIAO Y, LAMAR J. YAP/TAZ activation as a target for treating metastatic cancer [J]. *Cancers*, 2018, doi: 10.3390/cancers10040115.
- [25] ZHANG K, QI H X, HU Z M, et al. YAP and TAZ take center stage in cancer [J]. *Biochemistry*, 2015, 54(43): 6555-6566.
- [26] FU V, PLOUFFE S W, GUAN K L. The Hippo pathway in organ development, homeostasis, and regeneration [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2017, 49: 99-107.
- [27] HANSEN C G, MOROISHI T, GUAN K L. YAP and TAZ: a nexus for Hippo signaling and beyond [J].

- Trends Cell Biol, 2015, 25(9): 499-513.
- [28] MOUILLET R S, LAURENT P P. YAP/TAZ signalling in colorectal cancer: lessons from consensus molecular subtypes[J]. *Cancers*, 2020, 12(11): 3160-3160.
- [29] ZHOU D, ZHANG Y, WU H, et al. MST1 and MST2 protein kinases restrain intestinal stem cell proliferation and colonic tumorigenesis by inhibition of Yes-associated protein (YAP) overabundance[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(49): E1312-1320.
- [30] ZHANG K, HU Z, QI H, et al. G-protein-coupled receptors mediate  $\omega$ -3 PUFAs-inhibited colorectal cancer by activating the Hippo pathway [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(36): 58315-58330.
- [31] YU D, LIU H, QIN J, et al. Curcumin inhibits the viability and invasion of colorectal cancer cells via miR-30a-5p and Hippo signaling pathway [J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(4): 299.
- [32] 韩甜甜. 祛瘀解毒汤对结肠癌 HCT116 干细胞的抑制作用研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [33] 廖德贵, 曾嘉敏, 赖妙玲, 等. 白花蛇舌草提取物通过下调 Hippo-YAP 信号通路促进结肠癌细胞凋亡[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(2): 248-251, 284-286.
- [34] SONG D W, GE J, WANG Y J, et al. Tea polyphenol attenuates oxidative stress-induced degeneration of intervertebral discs by regulating the Keap1/Nrf2/ARE pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, doi: 10.1155/2021/6684147.
- [35] LI J, XIONG C, XU P, et al. Puerarin induces apoptosis in prostate cancer cells via inactivation of the Keap1/Nrf2/ARE signaling pathway [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 402-413.
- [36] ZHANG Q, ZHANG Z Y, DU H, et al. DUB3 deubiquitinates and stabilizes NRF2 in chemotherapy resistance of colorectal cancer [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(11): 2300-2313.
- [37] 宋建琴, 张水利. 《救荒本草》云桑的本草考证[J]. *中药材*, 2018, 41(10): 2471-2474.
- [38] 毕武. 苦津茶抗肿瘤活性成分及槭属植物药用亲缘学研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2016.
- [39] BI W, HE C N, LI X X, et al. Ginnalin A from Kujin tea (*Acer tataricum* subsp. *ginnala*) exhibits a colorectal cancer chemoprevention effect via activation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Food Funct*, 2018, 9(5): 2809-2819.
- [40] 郭勇, 陈运芳, 王丽森, 等. 木犀草素通过 HIF-1 $\alpha$  抗胃癌细胞增殖和迁移的作用研究[J]. *中国药理学杂志*, 2021, 56(16): 1313-1319.
- [41] KANG K A, PIAO M J, HYUN Y J, et al. Luteolin promotes apoptotic cell death via upregulation of Nrf2 expression by DNA demethylase and the interaction of Nrf2 with p53 in human colon cancer cells [J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51(4): 1-14.
- [42] ZHUANG Y, WU H R, Wang X X, et al. Resveratrol attenuates oxidative stress-induced intestinal barrier injury through PI3K/Akt-Mediated Nrf2 signaling pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, doi: 10.1155/2019/7591840.
- [43] YAO J F, LI X J, YAN L K, et al. Role of HGF/c-Met in the treatment of colorectal cancer with liver metastasis [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2019, 33(6): e22316.
- [44] PARSEGHIAN C M, NAPOLITANO S, LOREE J M, et al. Mechanisms of innate and acquired resistance to anti-EGFR therapy: a review of current knowledge with a focus on rechallenge therapies [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(23): 6899-6908.
- [45] ZHANG R S, QI F, SHAO S L, et al. Human colorectal cancer-derived carcinoma associated fibroblasts promote CD44-mediated adhesion of colorectal cancer cells to endothelial cells by secretion of HGF [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19(1): 1-12.
- [46] WANG L, LI S, WANG H Y, et al. In a rat model of acute liver failure, icaritin improved the therapeutic effect of mesenchymal stem cells by activation of the Hepatocyte Growth Factor/c-Met pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, doi: 10.1155/2019/4253846.
- [47] YANG M H, BAEK S H, UM J Y, et al. Anti-neoplastic effect of ginkgolide C through modulating c-Met phosphorylation in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8303-8303.
- [48] 王国胜. 灵芪胶囊对人源性直肠癌 Iovo 细胞荷瘤裸鼠 HGF/SF-met 信号转导通路的影响[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2012.
- [49] LIEBL M C, HOFMANN T G. The role of p53 signaling in colorectal cancer [J]. *Cancers*, 2021, 13(9): 2125-2125.
- [50] PANDURANGAN A K, DIVYA T, KUMAR K, et al. Colorectal carcinogenesis: Insights into the cell death and signal transduction pathways: A review [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2018, 10(9): 244-259.
- [51] 伍银月, 邓燕红, 殷锦锦, 等. 毛蕊花糖苷通过下调 CD44 表达抑制胶质瘤细胞上皮间质转化和侵袭 [J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(20): 2066-2070, 2081.
- [52] ZHOU L H, FENG Y Y, JIN Y J, et al. Verbascoside promotes apoptosis by regulating HIPK2-p53 signaling

- in human colorectal cancer [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14(1):747-747.
- [53] 冯媛媛,周利红,王炎,等. 补肾解毒散结方醇提物调控 HIPK2-p53 信号通路抑制人结肠癌细胞增殖[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(1):234-237.
- [54] 庞玲玲. 芹菜素上调 miR-503-5p 水平抑制慢性哮喘气道炎症反应的机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2021.
- [55] 曾艺芸, 聂雪婷, 李振坚, 等. 中药石斛黄酮活性成分研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(6): 197-206.
- [56] YANG C, SONG J, HWANG S, et al. Apigenin enhances apoptosis induction by 5-fluorouracil through regulation of thymidylate synthase in colorectal cancer cells[J]. *Redox Biol*, 2021, 47:102144.
- [57] XAVIER C P, LIMA C F, ROHDE M, et al. Quercetin enhances 5-fluorouracil-induced apoptosis in MSI colorectal cancer cells through p53 modulation [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 68(6): 1449-1457.
- [58] JANG C H, MOON N, OH J, et al. Askin H. Luteolin shifts oxaliplatin-induced cell cycle arrest at G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> to apoptosis in HCT116 human colorectal carcinoma Cells [J]. *Nutrients*, 2019, 11(4):770-770.
- [59] YALDA S, FATANEH J, ZEYNAB M, et al. Potential anticancer properties of osthol: a comprehensive mechanistic review[J]. *Nutrients*, 2018, 10(1):36.
- [60] ZHANG R, XU G L, LI Y, et al. The role of insulin-like growth factor 1 and its receptor in the formation and development of colorectal carcinoma [J]. *J Int Med Res*, 2013, 41(4):1228-1235.
- [61] SHIMIZU M, DEGUCHI A, HARA Y, et al. EGCG inhibits activation of the insulin-like growth factor-1 receptor in human colon cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 334(3):947-953.
- [62] ZANAN A, CALMEL C, HENRIQUES J, et al. High IGF1R protein expression correlates with disease-free survival of patients with stage III colon cancer[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2020, 43(2):237-247.
- [63] 彭静, 陈曦. 表没食子儿茶素没食子酸酯对 H22 肝癌荷瘤小鼠肿瘤生长的抑制作用[J]. *中成药*, 2021, 43(4):1037-1040.
- [64] 蓝宇敬. 药茶方剂的发展源流与运用规律研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [65] VALADEZ-BUSTOS N, ESCAMILLA-SILVA E M, GARCÍA-VÁZQUEZ F J, et al. Oral administration of microencapsulated B. Longum BAA-999 and lycopene modulates IGF1/IGF1R/IGFBP3 protein expressions in a colorectal murine model[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, doi: 10.3390/ijms20174275.
- [66] CHEN X, HU X Y, LI Y, et al. Resveratrol inhibits Erk1/2-mediated adhesion of cancer cells via activating PP2A-PTEN signaling network [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(3):2822-2836.
- [67] LI P, LIANG M L, ZHU Y, et al. Resveratrol inhibits collagen I synthesis by suppressing IGF1R activation in intestinal fibroblasts [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(16):4648-4661.
- [68] CHEN Y, KIM J, YANG S, ET al. Type I collagen deletion in  $\alpha$ SMA+ myofibroblasts augments immune suppression and accelerates progression of pancreatic cancer[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(4):548-565.
- [69] SUN X, ZHU M J. AMP-activated protein kinase: a therapeutic target in intestinal diseases [J]. *Open Biol*, 2017, 7(8):170104.
- [70] 李杨, 吴侠, 邢效铭. 五倍子本草考证[J]. *山东中医杂志*, 2020, 39(5):509-512.
- [71] MUN J G, KEE J Y, HAN Y H, et al. Galla Rhois water extract inhibits lung metastasis by inducing AMPK-mediated apoptosis and suppressing metastatic properties of colorectal cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(1):202-212.
- [72] LI W, HUA B, SAUD S M, et al. Berberine regulates AMP-activated protein kinase signaling pathways and inhibits colon tumorigenesis in mice [J]. *Mol Carcinog*, 2015, 54(10):1096-1109.
- [73] 王征, 武雪, 刘建利, 等. 虫草素抗肿瘤活性研究进展 [J]. *中国药学杂志*, 2015, 50(16):1365-1368.
- [74] ZHANG J L, XU Y, SHEN J. Cordycepin inhibits lipopolysaccharide (LPS) -induced tumor necrosis factor (TNF) -  $\alpha$  production via activating amp-activated protein kinase (AMPK) signaling [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(7):12119-12134.
- [75] JEONG J W, PARK C, CHA H J, et al. Cordycepin inhibits lipopolysaccharide-induced cell migration and invasion in human colorectal carcinoma HCT-116 cells through down-regulation of prostaglandin E<sub>2</sub> receptor EP4[J]. *BMB Rep*, 2018, 51(10):532-537.

[责任编辑 张丰丰]