

· 数据挖掘 ·

# 利用知识发现工具 Arrowsmith 探讨天佛参口服液及其有效成分与结肠癌的相关性

孙丽华<sup>1</sup>, 汪思亮<sup>1</sup>, 曹玉珠<sup>1</sup>, 陈文星<sup>1,2,3</sup>, 王爱云<sup>1,2,3</sup>,  
祝婷婷<sup>1,2,3</sup>, 王欢<sup>4</sup>, 王恒斌<sup>4</sup>, 陆茵<sup>1,2,3\*</sup>

(1. 南京中医药大学药学院, 南京 210023; 2. 江苏省药效与安全性评价重点实验室, 南京 210023;  
3. 南京中医药大学江苏省中医药防治肿瘤协同创新中心, 南京 210023;  
4. 常熟雷允上制药有限公司, 江苏常熟 215500)

**[摘要]** 目的:探讨天佛参口服液治疗结肠癌的可能机制。方法:运用非相关文献知识工具 Arrowsmith 软件。结果:Arrowsmith 软件的初步探索结果显示天佛参口服液中的有效成分对 Toll 样受体(toll-like receptors, TLRs),血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)和凋亡相关因子可能具有一定的调节作用,同时上述指标的异常表达也是造成结肠癌的重要相关遗传因素。结论:天佛参口服液在体内外均有显著抑制结肠癌的效应,其机制可能是通过下调结肠癌组织中 Toll 样受体 4(toll-like receptor 4,TLR4)与 COX-2 的表达、降低组织中异常高表达的 VEGF,促进促凋亡基因的表达与活力等环节发挥治疗结肠癌的作用,能为实验室进一步开展机制验证性研究提供有力的参考。

**[关键词]** 天佛参口服液;有效成分;结肠癌;Arrowsmith

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)05-0215-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016050215

## Investigate Tianfoshen Oral Liquid and Correlation Between Its Effective Components and Colorectal Cancer Using Knowledge-Discovery Tool Arrowsmith

SUN Li-hua<sup>1</sup>, WANG Si-liang<sup>1</sup>, CAO Yu-zhu<sup>1</sup>, CHEN Wen-xing<sup>1,2,3</sup>, WANG Ai-yun<sup>1,2,3</sup>,  
ZHU Ping-ting<sup>1,2,3</sup>, WANG Huan<sup>4</sup>, WANG Heng-bin<sup>4</sup>, LU Yin<sup>1,2,3\*</sup>

(1. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China;  
2. Jiangsu Key Laboratory for Pharmacology and Safety Evaluation of Chinese Materia Medica, Nanjing 210023, China;  
3. Jiangsu Collaborative Innovation Center of Traditional Chinese Medicine (TCM) Prevention and Treatment of Tumor, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China;  
4. Changshu Leiyunshang Pharmaceutical Co. Ltd., Changshu 215500, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the potential mechanism of Tianfoshen oral liquid in the treatment of colorectal cancer. **Method:** Software of Arrowsmith based on the theory of Swan's noninteractive literature-bases knowledge discovery was applied. **Result:** The preliminary investigation results by Arrowsmith software showed that the effective components of Tianfoshen oral liquid might have certain ability to regulate the expressions of toll-like

**[收稿日期]** 20150703(003)

**[基金项目]** 江苏省科技厅项目(BY2015008-02);2013年江苏高校优秀科技创新团队计划项目,江苏省研究生科技创新计划项目(KYZZ\_0270,KYZZ15\_0271)

**[第一作者]** 孙丽华,硕士,从事中药复方抗肿瘤作用及其作用机制研究,Tel:15298384720,E-mail:1332836514@qq.com

**[通讯作者]** \*陆茵,教授,博士生导师,从事活血化瘀中药及其复方抗肿瘤及对肿瘤转移、肿瘤微环境的影响研究,Tel:025-86798154,E-mail:luyingreen@126.com

receptors (TLRs), vascular endothelial growth factor (VEGF), cyclooxygenase-2 (COX-2), and apoptosis related factors, and the abnormal expressions of the above indicators were also the key genetic factors for colorectal cancer. **Conclusion:** Tianfoshen oral liquid has significant effect on inhibiting colorectal cancer *in vitro* and *in vivo*, and the mechanism may be associated with down-regulating the expressions of toll-like receptor 4 (TLR4) and COX-2 in colorectal cancer tissues, reducing abnormally high expression of VEGF in tissues, and promoting expression and vitality of apoptosis genes. This can provide strong reference for the laboratory to conduct further mechanism verification studies.

[**Key words**] Tianfoshen oral liquid; effective components; colorectal cancer; Arrowsmith

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 又称大肠癌 (colon cancer), 是发生在结肠或直肠中的病症, 经多年的缓慢发展最终成癌, 是最常见的消化道肿瘤之一<sup>[1-2]</sup>。随着大众生活质量的提高, 人们饮食习惯及饮食结构也发生了很大变化, 加之人口逐渐老龄化, 导致结直肠癌的发病率及死亡率呈现上升趋势<sup>[3]</sup>。因此, 探索结直肠癌的发病原因以寻找预防和治疗结直肠癌的策略已变得刻不容缓<sup>[4]</sup>。结直肠癌的发病原因并不是单一的, 几乎所有结直肠癌的发生都是以良性息肉开始, 并逐渐发展成癌症。从生活环境与习惯角度分析, 结直肠癌的发生与吸烟、饮酒、肥胖、高脂、低纤维饮食、炎性肠病史、家族病史等都相关<sup>[5-8]</sup>。从分子水平分析, 结直肠癌的发生是一个复杂过程, 是环境因素和遗传因素共同作用的结果<sup>[5, 9-10]</sup>。

天佛参口服液 (Tianfoshen oral solution, TFS) 由具有扶正之功的西洋参、天冬、沙棘、倒卵叶五加、佛手及擅长祛邪之效的蟾酥、土贝母、猕猴桃根 8 味药材组方而成。近年来, 天佛参口服液在药理研究和临床应用两方面均取得的较大的进步, 其对喉癌<sup>[11]</sup>、胃癌、肝癌、宫颈癌<sup>[12]</sup> 等多种肿瘤细胞均具有很好的抑制效应; 对非小细胞肺癌患者, 具有改善临床症状, 提高生活质量, 对免疫功能有保护和改善的作用, 减轻化疗引起的毒副作用等作用, 和化疗药物联合应用可达到增效减毒的效应, 是一个安全有效的治疗非小细胞肺癌的中药口服液<sup>[13]</sup>。但是关于天佛参对于结直肠癌的作用和作用机制, 目前未见报道, 为探讨其对结直肠癌的效应和可能的作用靶点, 笔者课题组做了如下探索。课题组经过前期的抗肿瘤体外药效学实验发现, 天佛参口服液在体外对于多种基因型突变特征的人结肠癌细胞均有显著的抑制作用, 且没有显著的基因型选择性 (表 1), 同时, 动物实验结果显示给予临床人用量 (经体表面积换算后的给药剂量) 可以显著抑制裸小鼠结肠癌移植瘤的生长 (表 2)。

表 1 天佛参口服液对人结肠癌细胞增殖的影响

Table 1 Effects of Tianfoshen oral liquid on proliferation in human colon cancer cells

细胞	基因型	IC <sub>50</sub> /g·L <sup>-1</sup>		
		12 h	24 h	48 h
人结肠癌细胞 SW480	P53 突变	5.76	4.64	3.45
人结肠癌细胞 SW620	K-ras 突变	3.59	3.40	2.78
人结肠癌细胞 HCT-116	K-ras 突变	6.26	4.48	0.89
人结肠癌细胞 LS174T	P53 突变	5.90	5.37	2.23
人结肠癌细胞 Colo-205	APC 突变	6.86	5.19	2.91
人结肠癌细胞 DLD-1	P53 突变	3.26	1.75	1.09
人结肠癌细胞 HT-29	Myc, ras 突变	6.83	4.36	5.50
人结肠癌细胞 HCT-15	P53 突变	2.98	2.07	0.91

注: 半抑制浓度 (half maximal inhibitory concentration, IC<sub>50</sub>)。

表 2 天佛参口服液对人结肠癌 HT-29 裸小鼠细胞移植瘤的影响 (x̄ ± s, n = 8)

Table 2 Effects of Tianfoshen oral liquid on tumor growth in SCID mice bearing colon HT-29 xenograft tumors

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	瘤重/g	肿瘤抑制率/%
模型	-	0.41 ± 0.16	0
顺铂	0.005	0.14 ± 0.15	65.85 <sup>1)</sup>
天佛参口服液	1.43	0.40 ± 0.07	2.43
	2.86	0.32 ± 0.17	21.95
	5.72	0.17 ± 0.04	58.53 <sup>1)</sup>

注: 与模型组比较<sup>1)</sup> P < 0.01。

基于天佛参及其有效成分在结直肠癌的应用背景及 PubMed 数据库中关于结直肠癌病理生理及药物应用方面积累的文献研究成果, 笔者以 PubMed 数据库中的外文文献为分析对象, 利用医学信息领域颇有影响力的非相关文献的知识发现工具-Arrowsmith, 探讨英文文献中天佛参口服液及其有效成分和结直肠癌之间的关联关系, 挖掘到了一系列可能有价值的结果, 并通过分子生物学的验证, 可以初步的探索出天佛参口服液对抗结直肠癌的机制, 为后期的进一步的机制研究奠定一定的理论基础和探索方向。

### 1 方法

登陆网 <http://Arrowsmith.psych.uic.edu/>

Arrowsmith\_uic/index.html 点击“begin new search”进入检索界面。以“Tianfoshen oral solution”为检索式形成的文献集合为来源文献 A, 以“colon cancer”为检索式形成的文献集合为来源文献 C, 结果 A 集合中与 C 集合文献中没有一篇文献在文摘或主题词字段中同时含有天佛参口服液和结肠癌, Arrowsmith 软件通过抽取、比较 A 集合和 C 集合中共同出现的字段, 并通过禁用词表、语义网络和频率等过滤形成包含有 55 个词的 B 中间词列表, 这些词分别出现在天佛参口服液或结肠癌的相关文献的标题或摘要字段中, 选择“Chemicals & Drugs”和“Gene or Protein Names (Entrez Gene)”对相关词进行语义筛选, 再通过定义文献间的相关度并按照频次的高低进行排序, 发现没有相关度大于 0.5 (0.55 ~ 0.99) 的词被筛选出。接下来, 笔者通过将天佛参口服液中的八味中药与结肠癌以之前一样的方式进行文献集合的检索, 发现仍然没有太多具有较高相关度的与基因或蛋白相关的词被筛选出来。因此笔者尝试以天佛参口服液各味中药中的主要有效成分如“ginsenoside”等和“colon cancer”进行 Arrowsmith 分析, 通过筛选及文献阅读发现其中有意义的关联词主要有 Toll 样受体 (TLRs), 血管内皮生长因子 (VEGF), 环氧合酶-2 (COX-2) 以及凋亡相关的基因 (Caspase-9, Caspase-6, Bax 和 Bcl-2) 等 (表 3)。

## 2 结果

非相关文献知识工具 Arrowsmith 软件是一个在网上运行的软件, 可以帮助科研工作者从非相关文献中挖掘潜在的未曾发现的隐形关联, 在科研工作者提出科学假说的基础上, 为科学研究提供新的思路和线索, 在大量文献中验证假设是否可行, 最终为科学研究提供合理的假设并引导知识发现<sup>[14]</sup>。笔者的前期实验结果表明天佛参口服液在体内外均具有很好的抗结肠癌作用, 为进一步探索其作用机制, 笔者利用 Arrowsmith 软件对天佛参口服液及其成分和结肠癌进行分析, 软件通过关联挖掘以及相关度排序等算法, 探索出其中可能的作用靶点。基于 Arrowsmith 软件分析的结果, 并结合原始文献, 具体分析其中具有实际关联意义的指标。见表 3。

**2.1 Toll 样受体在天佛参口服液有效成分与结肠癌之间的关联性分析** 从上述的 Arrowsmith 的分析数据可以看出, 在天佛参口服液有效成分与结肠癌之间的诸多有意义的关联词中, 出现最频繁的也是相关度最高 (均 > 0.98) 的关联词就是 Toll 样受体。Toll 样受体 (TLRs) 是天然免疫相关性抗原识别受

表 3 天佛参口服液有效成分与结肠癌的 Arrowsmith 分析结果  
Table 3 Result of correlation between Tianfoshen oral liquid and its effective components and colon cancer through Arrowsmith

主要成分	成分文献数	有意义关联词
ginsenoside	2 367	COX-2, TLR, MMP, VEGF, PXR, $\beta$ -catenin, Caspase-3, Bcl-2, Bax
cinobufagin	111	VDR, Bax, Bcl-2, Fas, P450
resibufogenin	105	IL-6, GADD45A, P450
asparagine	15 332	TLR, SMAD3, mdm2, VEGF, Wnt, Caspase
$\beta$ -sitosterol	3 022	TLR, Caspase-3, Bcl-2, MMP
tubeimoside	36	COX-2, Bcl-2, Bax, Caspase-3, NF- $\kappa$ B
daucosterol	581	TLR, Caspase-3, Bcl-2, COX-2, Wnt
syringin	151	Wnt, ppar, TLR
diosmin	54	Nrf2, MEK
hesperidin	1 328	COX-2, PPAR, Wnt, MMP, NF- $\kappa$ B
isorhamnetin	830	COX-2, VEGF, Wnt, Caspase-9
quercetin	11 883	COX-2, TLR, Wnt, VEGF, Caspase-9
kaempferol	3 298	COX-2, TLR, VEGF, Caspase-9
actinidine	17	无

注: 结肠癌文献数为 25 000 篇。

体, 表达于免疫细胞表面, 在抵制入侵的病原体的免疫应答中起关键作用<sup>[15]</sup>。随着研究的深入, 众多国内外科学家发现 Toll 样受体对肿瘤的发生、发展有着重要影响, 特别是炎症相关的肿瘤, 如肝癌、结肠癌、胃癌和宫颈癌等<sup>[16-17]</sup>。TRLs 信号能够通过髓样分化因子 (myeloid differentiation factor, MyD88), 激活核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 信号通路, 从而激活磷脂酰肌醇-3-激酶/丝苏氨酸蛋白激酶 (phosphateidylinositol 3 kinase/serine-threonine kinase, PI3K/Akt) 或者能够引起多种细胞因子的释放, 来促进结肠癌细胞的增殖、抑制肿瘤细胞凋亡及免疫逃逸等机制, 最终导致结肠癌的发生、发展、侵袭及转移<sup>[18-20]</sup>。针对于结肠癌, 已有的研究成果显示 Toll 样受体在结直肠癌细胞及组织中均呈现高表达, 且这一高表达的现象与结肠癌细胞的肝转移以及不良愈合有着紧密的联系<sup>[21-22]</sup>。在天佛参口服液与 Toll 受体的相关研究中, 已经有研究证实了西洋参中的有效成分人参皂苷可以通过调节 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路来抑制脂多糖 (LPS) 诱导的小鼠肺部炎症<sup>[23]</sup>, 另有研究发现天冬中的有效成分天冬酰胺也可以通过 TLR4 通路调控 LPS 所诱导的肝脏损伤以及影响 TLR 诱导的树突细胞的内吞作用<sup>[24]</sup>。此外, 沙棘中的主要有效成分槲皮素能够显著抑制 LPS 诱导的巨噬细胞表面分子 (CD80, CD86) 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), 白细胞介素-1 (IL-1), IL-6, IL-12 等促炎因子的表

达,其机制主要是槲皮素能够显著下调 TLR4 的表达<sup>[25]</sup>。

**2.2 COX-2 在天佛参口服液有效成分与结肠癌之间的关联性分析** 从上述的 Arrowsmith 的分析数据可以看出,COX-2 也是天佛参口服液有效成分与结肠癌之间关系最为紧密的关联词之一。COX 是催化花生四烯酸转化为前列腺素和血栓素的关键限速酶,在生理状态下发挥很重要的作用<sup>[26]</sup>。COX-2 在病理条件下的变化及病理效应近年来已经成为研究的热点,尤其是炎症以及炎症导致的癌变过程尤为研究的热点<sup>[27-28]</sup>。很多运用组织芯片研究 COX-2 与结肠癌发生、发展、演进以及恶化的文章报道显示,COX-2 可以作为诊断结肠癌的 1 个肿瘤标志物指标,其在结肠组织中的异常表达显示出与结肠癌发生的正相关性,并且这种高表达与结肠癌的淋巴结转移、分化程度及浸润、转移的程度有关,对临床的诊断和治疗具有一定的临床意义<sup>[29-30]</sup>。通过文献调研发现,天佛参口服液中众多的中药及其重要有效成分对于 COX-2 的表达和活力有着调节作用。沙棘中的有效成分橙皮苷能够通过抑制 COX-2 从而阻碍化学致癌剂诱导的实验性肺癌的发生发展<sup>[31]</sup>,而且另一主要有效成分槲皮素能够显著下调诸多肿瘤细胞中异常高表达的 COX-2 水平<sup>[32-33]</sup>。此外,西洋参中的主要成分人参皂苷对于多种疾病(包括帕金森病,脑缺血损伤及糖尿病等)中上调的 COX-2 均有显著的抑制作用<sup>[34-35]</sup>。

**2.3 血管内皮生长因子(VEGF)在天佛参口服液有效成分与结肠癌之间的关联性分析** VEGF 可促进血管内皮细胞分裂与增殖,增加微静脉、小静脉的通透性,使细胞质钙聚集,诱导血管生成,在生理过程如创伤愈合胚胎发育及肿瘤血管生成的过程中起着重要的作用。已有研究者运用组织芯片的手段探索了 VEGF 与结肠癌发生发展的相关性研究发现,VEGF 家族各蛋白均在结肠癌组织中表达,且表达水平随结肠癌组织学分级提高而上升,且 VEGF 蛋白的表达还与结肠癌细胞的浸润转移呈正相关,这预示着 VEGF 可作为反映结肠癌进展以及预后的生物学指标<sup>[36-38]</sup>。在天佛参口服液与 VEGF 的相关研究中,有多篇文献报道西洋参中主要有效成分人参皂苷对于多种组织血管内皮细胞中 VEGF 的表达、释放以及活性均有很好的抑制效应,从而抑制组织的血管新生<sup>[39-41]</sup>。而柴守范等<sup>[42]</sup>报道佛手益气活血汤能够通过调控 VEGF。

**2.4 Bcl-2 在天佛参口服液有效成分与结肠癌之间**

的关联性分析 从上述的 Arrowsmith 的分析数据可以看出,诸多凋亡相关蛋白也是天佛参口服液有效成分与结肠癌之间关系最为紧密的关联词之一,包括 Bcl-2, Bax 以及 Caspase 家族的诸多蛋白。其中,相关性最高的蛋白是 Bcl-2。编码 Bcl-2 的基因(即 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 基因)是一种原癌基因,它具有抑制凋亡的作用,已有文献报道结肠癌组织中 Bcl-2 是高表达的,其能够作为判断结肠癌恶性程度的参考指标之一,可通过抑制 Caspase-3 激活抑制细胞凋亡,延长其生存时间,增加不稳定性基因,导致细胞凋亡异常及增生过度<sup>[43-44]</sup>。在天佛参口服液与凋亡相关蛋白的相关研究中发现,复方中多味药材及其有效成分可以促进促凋亡蛋白的表达和活力、抑制抑凋亡蛋白的表达与活力,从而达到促进肿瘤细胞凋亡抑制肿瘤生长的作用<sup>[45-46]</sup>。

**2.5 Wnt 在天佛参口服液有效成分与结肠癌之间的关联性分析** 从上述的 Arrowsmith 的分析数据可以看出,Wnt/ $\beta$ -catenin 是另一个也是天佛参口服液有效成分与结肠癌之间关系最为紧密的关联词。众所周知,人体内所患的结肠癌绝大部分是由于抑癌基因 APC 的缺失所造成的,这一基因的缺失会导致 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的异常激活,最终导致细胞的恶性无限增殖,刺激了结肠癌的发生发展<sup>[47-49]</sup>。有组织芯片研究结果报道显示,大多数结肠癌组织中可见  $\beta$ -catenin 的大量蓄积和活化,这一异常活化的现象与预后不良呈正相关性<sup>[50]</sup>。在天佛参口服液与 Wnt/ $\beta$ -catenin 的相关研究中发现,主要是西洋参中的人参皂苷类成分有此作用,有报道多种人参皂苷可以通过抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路来抑制结肠癌的发生发展<sup>[51]</sup>。

### 3 讨论

结直肠癌是最常见的消化道肿瘤之一,随着大众生活质量的提高,人们饮食习惯及饮食结构也发生了很大变化,导致结直肠癌的发病率及死亡率保持上升趋势。天佛参口服液在临床上主要用于气阴两虚证的非小细胞肺癌化疗患者的治疗,是一个安全有效的治疗非小细胞肺癌的中药口服液。笔者利用知识发工具 Arrowsmith 对天佛参口服液和结肠癌的英文文献进行分析,目的是从文献学的角度探讨天佛参口服液对结肠癌的可能治疗机制,从而为下一步开展天佛参物质和效应基础的科学研究提供合理的线索。从笔者的调研结果上来看,天佛参口服液可能通过以下几点实现其治疗结肠癌的效应:通过调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路来调节结肠癌细胞

的增殖与凋亡;通过调控 COX-2, TLR 相关信号及其下游信号通路来调节结肠癌组织周围的炎性微环境从而抑制肿瘤的生长以及转移;通过调控 VEGF 信号通路来控制肿瘤组织中的血管生成,从而抑制肿瘤的生长及转移。然而从某种层面上来看,以上调研结果是以传统的经验式科学研究为基础的,所以笔者通过观察性研究工具中的 Arrowsmith 工具探索的关于天佛参口服液和结肠癌之间的几个关联因素是否是天佛参口服液治疗结肠癌的切入点,笔者将通过后续的实验研究来验证。

[参考文献]

[1] Lepage C, Hamza S, Faivre J. Epidemiology and screening of colon cancer[J]. *La Revue Du Praticien*, 2010, 60(8):1062-1067.

[2] Crespi M, Lisi D. Colon cancer in the EU: a major health priority-epidemiology [J]. *Z Gastroenterol*, 2008, 46(S1):11-14.

[3] Machii R, Saika K. Five-year relative survival rate of colon cancer in the USA, Europe and Japan [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2014, 44(1):105-106.

[4] Printz C. New findings in colon cancer incidence, screening[J]. *Cancer*, 2014, 120(15):2224-2225.

[5] Derry M M, Raina K, Agarwal C, et al. Identifying molecular targets of lifestyle modifications in colon cancer prevention[J]. *Frontiers Oncology*, 2013, doi: 10.3389/fonc.2013.00119.

[6] Otiniano M E, Wood R C, Poursani R S, et al. Association of knowledge, attitudes, and behaviors for colon cancer screening in hispanic patients[J]. *Ethnic Dis*, 2013, 23(3):343-348.

[7] Parajuli R, Bjerkaas E, Tverdal A, et al. The increased risk of colon cancer due to cigarette smoking may be greater in women than men [J]. *Cancer Epidem Biomar*, 2013, 22(5):862-871.

[8] Macdonald R S, Wagner K. Influence of dietary phytochemicals and microbiota on colon cancer risk[J]. *Agr Food Chem*, 2012, 60(27):6728-6735.

[9] Jasperson K W, Tuohy T M, Neklason D W, et al. Hereditary and familial colon cancer [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(6):2044-2058.

[10] Kuo C H, Kuo C C, Wu H Y, et al. Higher parity and earlier age at first birth are associated with lower risk of death from colon cancer[J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(8):1553-1557.

[11] 李新民, 党琦. 天佛参口服液 (TFS) 诱导人喉癌细胞 Hep-2 凋亡及机理探讨[J]. *中国中西医结合肿瘤杂志*, 2011, 1(1):11-15.

[12] 杜秀平, 李新民, 杨峰. 天佛参口服液对体外人癌细胞抑制效应及其对细胞动力学影响的实验研究[J]. *癌症*, 1991, 10(3):190-197.

[13] 孔平孝, 陈光伟, 王希胜, 等. 天佛参口服液治疗中晚期恶性肿瘤的临床与实验研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2001, 21(6):427-430.

[14] Smalheiser N R, Swanson D R. Using Arrowsmith: a computer-assisted approach to formulating and assessing scientific hypotheses [J]. *Comput Meth Prog Bio*, 1998, 57(3):149-153.

[15] Nijland R, Hofland T, Van Strijp J A. Recognition of LPS by TLR4: potential for anti-inflammatory therapies [J]. *Mar Drugs*, 2014, 12(7):4260-4273.

[16] Zhu L, Yuan H, Jiang T, et al. Association of TLR2 and TLR4 polymorphisms with risk of cancer: a Meta-analysis[J]. *PloS One*, 2013, 8(12):e82858.

[17] Nair S, Kotrashetti V S, Nayak R, et al. HSP70 induces TLR4 signaling in oral squamous cell carcinoma; an immunohistochemical study[J]. *J Cancer Res Ther*, 2013, 9(4):624-629.

[18] Li X M, Su J R, Yan S P, et al. A novel inflammatory regulator TIPE2 inhibits TLR4-mediated development of colon cancer via caspase-8 [J]. *Cancer Biom; Sect A Dis Mark*, 2014, 14(4):233-240.

[19] Huang H Y, Zhang Z J, Cao C B, et al. The TLR4/NF-kappaB signaling pathway mediates the growth of colon cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(24):3834-3843.

[20] Santaolalla R, Sussman D A, Ruiz J R, et al. TLR4 activates the beta-catenin pathway to cause intestinal neoplasia[J]. *PloS One*, 2013, 8(5):e63298.

[21] Murillo G, Nagpal V, Tiwari N, et al. Actions of vitamin D are mediated by the TLR4 pathway in inflammation-induced colon cancer [J]. *J Steroid Bioche*, 2010, 121(1/2):403-407.

[22] 戚烜明, 朱铁明, 王坚. Toll 样受体 4 信号对结肠癌细胞免疫抑制性细胞因子的调控[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2009, 12(4):413-415.

[23] Kim T W, Joh E H, Kim B, et al. Ginsenoside Rg5 ameliorates lung inflammation in mice by inhibiting the binding of LPS to toll-like receptor-4 on macrophages [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 12(1):110-116.

[24] Sepulveda F E, Maschalidi S, Colisson R, et al. Critical role for asparagine endopeptidase in endocytic Toll-like receptor signaling in dendritic cells [J]. *Immunity*, 2009, 31(5):737-748.

[25] Byun E B, Yang M S, Choi H G, et al. Quercetin negatively regulates TLR4 signaling induced by lipopolysaccharide through Tollip expression [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2013, 431(4):698-705.

[26] Cannon C P, Cannon P J. Physiology COX-2 inhibitors and cardiovascular risk [J]. *Science*, 2012, 336(6087):1386-1387.

[27] Wang Z, Chen J Q, Liu J L. COX-2 Inhibitors and Gastric Cancer[J]. *Gastroent Res Pract*, 2014, 2014

- (1):132320.
- [28] Yoon A R, Stasinopoulos I, Kim J H, et al. COX-2 dependent regulation of mechanotransduction in human breast cancer cells [J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16 (3):430-437.
- [29] Ng K, Meyerhardt J A, Chan A T, et al. Aspirin and COX-2 inhibitor use in patients with stage III colon cancer [J]. *J Nat Cancer Inst*, 2015, 107 (1): 345-352.
- [30] Nasir A, Lopez A, Boulware D, et al. Correlation between COX-2 and APC expression in left versus right-sided human colon cancer [J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(6):2191-2195.
- [31] Kamaraj S, Anandakumar P, Jagan S, et al. Modulatory effect of hesperidin on benzo (a) pyrene induced experimental lung carcinogenesis with reference to COX-2, MMP-2 and MMP-9 [J]. *E J Pharmacol*, 2010, 649 (1/3):320-327.
- [32] Banerjee T, Van Der Vliet A, Ziboh V A. Downregulation of COX-2 and iNOS by amentoflavone and quercetin in A549 human lung adenocarcinoma cell line [J]. *Prostag Leukotr Ess*, 2002, 66 (5/6): 485-492.
- [33] Ramyaa P, Krishnaswamy R, Padma V V. Quercetin modulates OTA-induced oxidative stress and redox signalling in HepG2 cells-up regulation of Nrf2 expression and down regulation of NF-kappaB and COX-2 [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1840 (1): 681-692.
- [34] Kim D H, Chung J H, Yoon J S, et al. Ginsenoside Rd inhibits the expressions of iNOS and COX-2 by suppressing NF-kappaB in LPS-stimulated RAW264.7 cells and mouse liver [J]. *J Gins Res*, 2013, 37(1): 54-63.
- [35] 王茜, 郑桓, 张作凤, 等. 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 通过 P38 信号通路影响帕金森病 MPTP 模型小鼠黑质 COX-2 的表达 [J]. *南方医科大学学报*, 2008, 28 (9): 1594-1598.
- [36] Zhang Y, Liu X, Zhang J, et al. The expression and clinical significance of PI3K, pAkt and VEGF in colon cancer [J]. *Oncol Lett*, 2012, 4(4):763-766.
- [37] Kjaer-Frifeldt S, Fredslund R, Lindebjerg J, et al. Prognostic importance of VEGF-A haplotype combinations in a stage II colon cancer population [J]. *Pharmacogenomics*, 2012, 13(7):763-770.
- [38] Rocken C. Molecular targets for colon cancer. VEGF, EGFR-and what else? [J]. *Pathologe*, 2008, 29(S2): 200-203.
- [39] Zhou B, Wang J, Yan Z. Ginsenoside Rg3 attenuates hepatoma VEGF overexpression after hepatic artery embolization in an orthotopic transplantation hepatocellular carcinoma rat model [J]. *Onco Targets Ther*, 2014, 7(1):1945-1954.
- [40] Zeng D, Wang J, Kong P, et al. Ginsenoside Rg3 inhibits HIF-1alpha and VEGF expression in patient with acute leukemia via inhibiting the activation of PI3K/Akt and ERK1/2 pathways [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(5):2172-2178.
- [41] Betts B S, Parvathaneni K, Yendluri B B, et al. Ginsenoside-Rb1 induces ARPE-19 proliferation and reduces VEGF release [J]. *ISRN Ophthalmology*, 2012, 2011:184295.
- [42] 柴守范, 何国华. 佛手益气活血汤对血栓闭塞性脉管炎模型大鼠 TXB<sub>2</sub>、6-Keto-PGF<sub>1</sub>( $\alpha$ )、VEGF 表达的影响 [J]. *西部中医药*, 2014, 27(11):14-17.
- [43] Meterissian S H, Kontogiannina M, Al-sowaidi M, et al. Bcl-2 is a useful prognostic marker in Dukes' B colon cancer [J]. *Annals Surg Oncol*, 2001, 8(6):533-537.
- [44] Chen C R, Xia Y H, Yao S Y, et al. Virosecurinine induces apoptosis by affecting Bcl-2 and Bax expression in human colon cancer SW480 cells [J]. *Die Pharmazie*, 2012, 67(4):351-354.
- [45] Choi S, Oh J Y, Kim S J. Ginsenoside Rh2 induces Bcl-2 family proteins-mediated apoptosis *in vitro* and in xenografts *in vivo* models [J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(1):330-340.
- [46] Wang D, Bi Z. Bufalin inhibited the growth of human osteosarcoma MG-63 cells via down-regulation of Bcl-2/Bax and triggering of the mitochondrial pathway [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(5):4885-4890.
- [47] Najdi R, Holcombe R F, Waterman M L. Wnt signaling and colon carcinogenesis: beyond APC [J]. *J Carcinog*, 2011, 10(1):5-10.
- [48] Schneikert J, Behrens J. The canonical wnt signalling pathway and its APC partner in colon cancer development [J]. *Gut*, 2007, 56(3):417-425.
- [49] 田昕, 王萍萍, 刘云鹏, 等. 蟾蜍灵在诱导 HL-60 细胞凋亡过程中对 Bcl-2 和 PKC 的影响 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2007, 15(1):67-71.
- [50] Yang Y, Yang J J, Tao H, et al. New perspectives on beta-catenin control of cell fate and proliferation in colon cancer [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 74(12):14-19.
- [51] He B C, Gao J L, Luo X, et al. Ginsenoside Rg3 inhibits colorectal tumor growth through the down-regulation of Wnt/ss-catenin signaling [J]. *Int J Oncol*, 2011, 38(2):437-445.

[责任编辑 邹晓翠]