

中医药对大肠癌信号通路的调控作用

王菁雯¹, 沈克平¹, 胡兵^{1,2*}

(1. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032;

2. 上海市中医药研究院 中医肿瘤研究所, 上海 200032)

[摘要] 大肠癌是一种复杂的疾病,其发生发展涉及多个信号通路的异常。中医药在大肠癌的治疗中发挥了积极的作用,可以通过调控多个信号通路,影响大肠细胞增殖、细胞周期、细胞凋亡、细胞衰老、细胞自噬、化疗耐药、上皮-间质转化、细胞侵袭和转移、血管生成等生物过程,从而发挥治疗的作用。研究显示,藤龙补中汤可以调控 p16/p21-Rb 信号通路,阻滞大肠癌细胞周期,促大肠癌细胞衰老。斑蝥素、白花蛇舌草、藤龙补中汤等中药可以调控大肠癌细胞凋亡通路,激发大肠癌细胞凋亡。黄芩素、和厚朴酚、左金丸等中药可以调控大肠癌核转录因子(NF)- κ B 通路,抑制大肠癌细胞增殖、促大肠癌细胞凋亡,增强化疗药的敏感性。澳洲茄胺、苦参碱、透脓散等中药可以调控大肠癌磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)通路,抑制大肠癌细胞增殖、促大肠癌细胞凋亡。Diterpenoid C, 蟾毒灵, 凌草乙素等可以调控大肠癌有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路,抑制大肠癌细胞增殖、促大肠癌细胞凋亡或自噬。姜黄素、半枝莲、健脾复方等可以调控大肠癌分泌型糖蛋白(Wnt)/ β -链蛋白(β -catenin)通路,抑制大肠癌细胞增殖或转移。去甲斑蝥素、乌索酸、海带多糖等可以调控大肠癌表皮生长因子受体(EGFR)通路,抑制大肠癌细胞增殖,阻滞细胞周期或激发细胞凋亡。氧化苦参碱、健脾解毒方、片仔癀等可以调控转化生长因子(TGF)- β /Smad 通路,抑制大肠癌上皮-间质转化和转移。白花蛇舌草、半枝莲、肠复康等可以调控 Hedgehog 通路,抑制大肠癌血管生成。

[关键词] 大肠癌; 中医药; 信号通路; 细胞活动

[中图分类号] R273, R285.5, R735.3+4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)01-0227-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2018010227

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170926.1052.030.html>

[网络出版时间] 2017-09-26 10:52

Effect of Traditional Chinese Medicine in Regulating Signal Pathways in Colorectal Carcinoma

WANG Jing-wen¹, SHEN Ke-ping¹, HU Bing^{1,2*}

(1. Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shanghai 200032, China;

2. Institute of TCM in Oncology, Shanghai Academy of TCM, Shanghai 200032, China)

[Abstract] Colorectal cancer (CRC) is a complicated disease. The pathogenesis of CRC is related to the abnormality in multiple signal pathways. Traditional Chinese medicines (TCM) have played a positive role in treatment of colorectal cancer. TCM can regulate multiple signal pathways, thus have an effect on multitudinous biological processes of CRC cells, such as cell proliferation, cell cycle, apoptosis, cell senescence, autophagy, resistance to chemotherapy, epithelial-mesenchymal transition, cell invasion and metastasis, and contributes to therapeutic effect of TCM against CRC. It has been reported that Tenglong Buzhong decoction (TLBZT) can

[收稿日期] 20170601(005)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81473625);上海市中医药事业发展三年行动计划项目(ZY3-CCCX-3-3025);上海市科技支撑项目(16401902500)

[第一作者] 王菁雯, 硕士, 从事中医药治疗恶性肿瘤基础研究, Tel:021-64385700, E-mail:15800782125@163.com

[通信作者] * 胡兵, 博士, 研究员, 硕士生导师, 从事肿瘤生物学与抗癌中药作用研究及中西医结合肿瘤临床工作, Tel:021-64385700, E-mail:beearhu@hotmail.com

regulate p16/p21-RB signaling, arrest cell cycle and induce cell senescence in CRC. Cantharidin, Hedyotis Herba, TLBZT and other Chinese herbs and medicines regulate apoptotic signal pathways, and induce apoptosis in CRC. Baicalein, Honokiol, Zuojinwan and other Chinese herbs and medicines regulate NF- κ B pathway, inhibit cell proliferation, induce apoptosis in CRC, and sensitize CRC cells to chemotherapy. Solasodine, Matrine, Tounong powder and other Chinese herbs and medicines regulate PI3K/Akt pathway, inhibit cell proliferation, and induce apoptosis in CRC. Diterpenoid C, Bufalin, Ponicidin and other Chinese herbs and medicines regulate MAPK pathway, inhibit cell proliferation, and induce apoptosis or autophagy in CRC. Curcumin, Scutellariae Barbatae Herba, Jianpi formula and other Chinese herbs and medicines regulate Wnt/ β -catenin pathway and inhibit cell proliferation or metastasis in CRC. Norcantharidin, Ursolic acid, Laminarin and other Chinese herbs and medicines regulate epidermal growth factor receptor (EGFR) pathway, inhibit cell proliferation, arrest cell cycle, or induce apoptosis in CRC. Oxymatrine, Jianpi Jiedu recipe, Pien Tze Huang and other Chinese herbs and medicines regulate TGF- β /Smad pathway, and inhibit epithelial-mesenchymal transition and metastasis in CRC. Hedyotis Herba, Scutellariae Barbatae Herba, Chang-fu-kang and other Chinese herbs and medicines regulate Hedgehog pathway and inhibit angiogenesis in CRC.

[**Key words**] colorectal carcinoma; traditional Chinese medicine; signal pathway; cell activity

大肠癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,目前主要采用手术、放化疗、靶向治疗及中医药治疗;在临床中,中医药在改善患者临床证候,提高生活质量,改善免疫功能,防治复发转移和延长患者生存时间等方面已凸显出一定优势;在实验中,中医药可以抑制大肠癌细胞增殖,激发细胞凋亡,阻滞细胞周期,诱导细胞衰老,促使细胞自噬,防治大肠癌转移,抑制血管生成和协同放化疗治疗大肠癌^[1-7]。

调控信号通路是治疗大肠癌的重要作用基础。信号通路通常涉及将细胞外或细胞内信号逐级转导至细胞核,引起相关靶基因转录的变化,进而调控细胞活动,如细胞增殖、细胞周期、细胞凋亡、细胞侵袭与转移、血管生成等生物过程。大肠癌的发生、发展涉及多个信号通路的异常,如细胞凋亡通路, p16/p21-RB 通路,核转录因子(NF)- κ B 通路,磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)通路,有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路,分泌型糖蛋白(Wnt)/ β -链蛋白(β -catenin)通路,表皮生长因子受体(EGFR)通路,转化生长因子(TGF)- β /Smad 通路, Hedgehog 通路等。

中医药可以调控大肠癌细胞多个通路的信号转导,从而发挥治疗的作用。如本课题组研发的藤龙补中汤(藤梨根、龙葵、白术、薏苡仁、榭寄生等,专利号 2009101997565.2)对大肠癌具有多重作用,涉及多个信号通路;可以抑制 X 连锁凋亡抑制蛋白(XIAP)和存活素(survivin)表达,活化半胱氨酸蛋白酶(Caspase)-3,8,9,促大肠癌细胞凋亡;上调 p16 和 p21 表达,抑制视网膜母细胞瘤蛋白(RB)磷酸化

和 E2F 靶基因 cyclin A2 (CCNA2), cyclin E1 (CCNE1), cyclin-dependent kinase 2 (CDK2) 表达,促大肠癌细胞衰老;并可下调肿瘤相关巨噬细胞和血管内皮生长因子(VEGF)表达,从而抑制大肠癌血管生成^[8-13]。研究中医药对大肠癌信号通路的调控作用具有重要的意义,但目前尚缺乏这方面的总结性文章。本文系统总结了中医药对大肠癌主要信号通路的调控及其对大肠癌细胞活动的影响,为中医药治疗大肠癌提供新的基础。

1 中医药调控大肠癌细胞凋亡通路

细胞凋亡是内在基因调控的自主性细胞死亡,凋亡的细胞可以呈现 DNA 片段化和凋亡小体等特征。细胞凋亡主要有死亡受体通路(外源通路)、线粒体通路(内源通路)和内质网通路 3 种信号转导,中医药治疗大肠癌研究较多的前两种通路。在外源通路中,死亡配体,如肿瘤坏死因子(TNF)- α , 死亡因子受体(FasL)与受体结合,相继活化 Caspase-8, 3,启动细胞凋亡;内源通路细胞凋亡起始于线粒体损伤,释放细胞色素 C,进而活化 Caspase-9,3,引发细胞凋亡。细胞凋亡还受多种凋亡相关蛋白的调控,如 B-淋巴细胞瘤因子-2(Bcl-2), Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax), XIAP 和 survivin 等。

斑螫素在大肠癌细胞中,可以诱生活性氧,上调 Fas/CD95, Bax, 抑制 Bcl-2 表达,活化 Caspase-3, 8, 9, 促大肠癌细胞凋亡^[14]。龙葵单体澳洲茄胺能上调 Bax, 下调 survivin, Bcl-2, Bcl-xl 表达,促进 Caspase-3, 8, 9 和 PARP 蛋白活化,抑制 PI3K, Akt 蛋白活化,诱导大肠癌细胞凋亡^[15]。大黄素可以

诱生活性氧,上调 p53, Bax 表达,抑制 Bcl-2 表达,通过线粒体通路诱导大肠癌细胞凋亡^[16]。姜黄素可上调 Bax 和两面神激酶 (JNK) 表达,促 Fas 相关死亡域 (FADD) 蛋白表达和磷酸化,活化 Caspase-3, 7, 8, 9, 激发内质网应激,通过内质网和内外源通路促大肠癌细胞凋亡^[17]。

白花蛇舌草可以上调 Bax/Bcl-2, 激活 Caspase-3, 9, 通过线粒体通路促进大肠癌细胞凋亡^[18]。败酱草可抑制 Bcl-2 表达, 增强 Bax 表达, 活化 Caspase-3, 9, 通过线粒体通路诱导大肠癌细胞凋亡^[19]。鱼腥草可上调 Bax/Bcl-2, 可以下调线粒体膜电位, 释放细胞色素 C 和 Apaf-1, 激活 Caspase-3, 9, 通过线粒体通路激发大肠癌细胞凋亡^[20]。脏毒清由当归、党参、焦白术、半枝莲、山慈菇、白花蛇舌草、白头翁、鳖甲(炙)等组成; 研究显示脏毒清可以抑制大肠癌细胞增殖, 上调 Bax 表达, 抑制 Bcl-2 表达, 活化 Caspase-3, 9, 诱导大肠癌细胞凋亡^[21]。

2 中医药调控大肠癌 NF- κ B 通路

NF- κ B 家族成员包括 RelA (即 p65), RelB, C-Rel, p50/NF- κ B₁ 和 p52/NF- κ B₂ 等; 其调控与 I κ B 激酶 (IKK) 相关, IKK 能使 I κ B 磷酸化, 使之从 p50/p65/I κ B 异源三聚体中解离出来, 经泛素化修饰后通过蛋白酶体降解; NF- κ B 得以暴露其核定位序列 (NLS), 从细胞质进入细胞核内, 与靶基因序列结合进而启动或增强基因转录, 如参与细胞增殖的基因 cyclin D1, 环氧化酶 (COX)-2 和 C-myc, 抗凋亡基因 survivin, Bcl-2, XIAP, 细胞凋亡抑制蛋白 1 (IAP1), 与侵袭有关的基质金属蛋白酶 (MMP)-9, 细胞间黏附分子-1 (ICAM-1), VEGF。NF- κ B 蛋白在大肠癌组织中呈现高表达, 与淋巴结转移、分化程度及临床分期密切相关^[22]。

黄芩素可以通过活化过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) γ 抑制 NF- κ B, 进而抑制结肠癌细胞增殖, 促细胞凋亡^[23]。和厚朴酚可抑制前列腺素 E₂ (PGE₂), VEGF, COX-2 表达和 Akt, ERK1/2 和 NF- κ B p65 磷酸化, 活化 Caspase-3, 增强结肠癌对奥沙利铂的敏感性, 从而抑制细胞增殖^[24]。冬凌草甲素可抑制结肠癌细胞增殖和肿瘤生长, 其机制与抑制活化蛋白-1 (AP-1), NF- κ B 和 p38 相关^[25]。黄芪皂苷可以活化 ERK1/2, 抑制 NF- κ B, 上调 Pten 表达, 降低 mTOR 表达, 通过外源通路促结肠癌细胞凋亡, 并可阻滞细胞周期于 G₂/M 期^[26]。

姜黄素可以通过抑制 NF- κ B/p65, COX-2 和 MMP-2 抑制结肠癌细胞移动^[27]。丹皮酚可能通过

抑制 NF- κ B, COX-2 表达和 PGE₂ 合成, 下调 MMP-9 表达, 降低 LoVo 细胞侵袭能力^[28]。阮志燕等^[29] 在小鼠脾淋巴细胞和结肠癌 CT26 细胞混合培养体系中研究发现, 大黄素可抑制 CT26 细胞分泌 C 类趋化因子配体 (CCL) 17, 下调 CCR4 在 Treg 细胞表面的表达, 其机制可能抑制 NF- κ B 的活化相关。左金丸可通过抑制 Akt 磷酸化和 NF- κ B 逆转大肠癌细胞耐药, 增强奥沙利铂对大肠癌细胞凋亡的作用^[30]。

3 中医药调控大肠癌磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/Akt 通路

PI3K/Akt 通路是重要的信号通路, 在多种肿瘤中异常活化。Akt 是 PI3K/Akt 信号转导通路的重要蛋白, 是 PI3K 重要的下游靶蛋白, 可在 PI3K 或缺氧微环境的刺激下发生磷酸化, 形成 p-Akt, 从细胞质募集至胞膜或转位到胞核, 使底物蛋白特定部位的丝氨酸、苏氨酸磷酸化, 参与调控细胞的生长、增殖、存活以及糖代谢等。p-Akt 通过上调凋亡抑制蛋白 Bcl-2 的表达, 抑制 Caspase-9 的活性调控细胞凋亡。PI3K 亚单位 PI3Kp110 α 与 PI3Kp110 β 在大肠癌组织中表达上调, 与大肠癌分化程度和转移密切相关; p-Akt 在大肠癌组织中表达也明显高于癌旁正常组织^[31-32]。

黄芩素和汉黄芩素可抑制 PI3K/Akt 活化, 降低 Bcl-2 表达, 增加 Bax 表达, 抑制结肠癌细胞增殖, 激发细胞凋亡, 抑制肿瘤生长^[33]。雷公藤甲素可抑制 Akt 和 ERK 磷酸化, 上调 p21 表达, 降低 cyclin A1 表达, 阻滞结肠癌细胞周期于 G₀/G₁ 期^[34]。澳洲茄胺可抑制肠癌 HCT-116 细胞增殖, 通过抑制 PI3K/Akt 信号通路及 Bcl-2, Bcl-xl 和 survivin 蛋白表达, 上调 Bax 表达, 活化 Caspase-3, 8, 9, 诱导 HCT-116 细胞凋亡^[35]。苦参碱可以抑制结肠癌 SW480 细胞增殖, 抑制 Bcl-2 表达和 Akt 磷酸化, 促 Bax 表达, 诱导细胞凋亡^[36]。

透腺散 (黄芪、当归、川芎、皂角刺和穿山甲) 可抑制 PI3K, p-Akt, p-mTOR, p-p70s6k1 表达, 活化 Caspase-3, 9, 抑制结肠癌细胞增殖, 促细胞凋亡, 阻滞细胞周期于 G₁ 期^[37]。健脾化痰方 (白术、蚤休、地锦草、半枝莲、莪术、丹参、茵陈等) 可通过下调 PI3K 和 Akt 的表达, 进而抑制下游 cyclin D1, Bcl-2 表达, 上调 p27, Bax 表达, 阻滞大肠癌 SW480 细胞周期于 G₀/G₁ 期, 激发细胞凋亡, 抑制 SW480 细胞的增殖^[38]。健脾解毒方 (黄芪、党参等 11 味药) 可抑制耐药大肠癌细胞 Akt 磷酸化, 进而下调 MDR1

表达,增加大肠癌细胞对长春新碱的敏感性^[39]。

4 中医药调控大肠癌 MAPK 通路

MAPK 通路包括 ERK, JNK, p38 MAPK 和 ERK5 等通路,涉及 MAP 激酶(MAPK), MAPK 激酶(MEK, MKK, MAPK 激酶)和 MEK 激酶(MEKK, MKKK, MAPK 激酶激酶)等。细胞受到生长因子或其他因素刺激后,MAPK 接收 MKK, MKKK 的活化信号而被激活,表现为逐级磷酸化,进而影响细胞活动。MAPK 信号通路相关蛋白如 ERK1/2 在结肠癌组织中呈现高表达,与结肠癌分化程度、临床分期、淋巴结转移及预后密切相关^[40]。p38 磷酸化在大肠癌组织中升高,并与大肠癌的分化程度、淋巴结转移, Duke's 分期及浸润肌层的深度密切相关^[41]。

郁金提取物 Diterpenoid C 可以抑制结肠癌细胞增殖,阻滞细胞周期,诱导细胞凋亡,其机制与抑制 ERK, JNK 和 p38 MAPK 磷酸化相关^[42]。蟾毒灵在结肠癌细胞中,可以诱生活性氧,活化 JNK, 促结肠癌细胞自噬^[43]。豆蔻明(cardamonin)可以通过 p53 信号转导活化 JNK 通路,抑制结肠癌细胞增殖,阻滞细胞周期于 G₂/M 期,并可促细胞凋亡^[44]。灵芝三萜可通过抑制 p38 MAPK 抑制结肠癌细胞增殖,阻滞细胞周期于 G₀/G₁ 期,并可抑制结肠癌肿瘤生长^[45]。冬凌草乙素可以抑制 Akt, MEK 信号转导,活化 p38 信号转导,上调 Bax 表达,从而抑制结肠癌细胞增殖,阻滞细胞于 G₀/G₁ 期,乃至诱导细胞凋亡^[46]。

5 中医药调控大肠癌 Wnt/ β -catenin 通路

Wnt/ β -catenin 通路与多个细胞活动相关,与肿瘤耐药也有一定关系。Wnt/ β -catenin 通路激活后, β -catenin 的降解受到抑制,进而进入细胞核,通过 T 细胞因子(TCF)/淋巴增强因子(LEF)激活下游靶基因转录,如 C-myc, cyclin D1, MMP-7, CD44 促进细胞增殖、侵袭和转移。结肠腺瘤样息肉(APC)基因是 Wnt/ β -catenin 信号转导的负调节因子,可抑制 β -catenin 的转录功能,阻断 β -catenin 的核易位;大肠癌常见 APC 突变。研究显示,结肠癌患者血清中 Galectin-3 水平升高, AXIN 表达水平降低,其可活化 Wnt 信号通路,并通过 β -catenin 上调细胞增殖相关蛋白,如 C-myc, cyclin D1^[47]。

桑根白皮素能通过上调 GSK-3 β 表达,抑制 Wnt/ β -catenin 信号转导,下调 C-myc, cyclin D1, 从而抑制结肠癌细胞增殖^[48]。姜黄素可上调角质层(NKD)2 表达,抑制 Wnt 信号转导,从而抑制结肠癌细胞增殖^[49]。川楝素可抑制结肠癌细胞增殖,促

细胞凋亡,阻滞细胞周期于 S 期,并可抑制肿瘤生长;其机制与抑制 Akt/GSK-3 β / β -catenin 信号转导相关^[50]。槐耳可通过下调 Wnt/ β -catenin 信号转导,抑制结肠癌干细胞^[51]。人参皂苷 Rg₃ 可通过抑制 β -catenin 的核转位,降低 β -catenin/TGF 转录活性,达到抑制结肠癌细胞增殖和肿瘤生长的作用^[52]。白藜芦醇可通过抑制肺腺癌转移相关基因 1 (MALAT1) 介导的 Wnt/ β -catenin 信号转导,抑制大肠癌侵袭和转移^[53]。

白花蛇舌草可抑制大肠癌细胞和结肠癌干细胞的生长,其机制与上调 APC 表达,抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路活化及 survivin 表达相关^[54]。半枝莲可抑制大肠癌细胞和结肠癌干细胞的生长,其机制与增强 β -catenin 蛋白的磷酸化从而降低 β -catenin 活化相关^[55]。健脾复方(黄芪、党参、炒白术、茯苓、炙甘草、半夏、虎杖、天龙、红藤、藤梨根、牡蛎)可下调 β -catenin, MMP-7 表达水平,通过 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制人结肠癌肝转移^[56]。莪黄汤(莪术、大黄、昆布、薏苡仁)可降低 β -catenin 及其下游 cyclin D1 蛋白的表达,从而抑制 SW480 细胞增殖^[57]。

6 中医药调控大肠癌 EGFR 通路

EGFR 是在大肠癌的发生发展中起重要作用。EGFR 胞外结构域与配体结合后,通过内在的酪氨酸激酶的活化诱导受体形成二聚体和酪氨酸残基磷酸化,其下游信号转导与 PKC 通路, PI3K 通路, JAK/STAT 通路, MAPK 通路等相关,可以介导细胞增殖和侵袭等细胞活动;EGFR 在大肠癌组织高表达。针对 EGFR 的靶向制剂,如西妥昔单抗和帕尼单抗,已成功用于大肠癌的临床治疗。

去甲斑蝥素可以通过抑制 EGFR, c-Met 表达与磷酸化抑制结肠癌细胞增殖,阻滞细胞周期于 G₂/M 期^[58]。在大肠癌细胞中,乌索酸可以抑制细胞增殖,促细胞凋亡,其机制与抑制 EGFR, ERK1/2, p38 MAPK, JNK 磷酸化相关^[59]。Park 等^[60] 研究显示海带多糖可抑制结肠癌细胞增殖,促使细胞凋亡,增加 G₂/M 期细胞比例,其机制与降低 EGFR 和 PI3K 的表达水平,抑制 Akt 的磷酸化,上调 JNK 的表达水平相关。

7 中医药调控大肠癌 TGF- β /Smad 通路

TGF- β 是一种多功能的细胞因子,在不同的条件下,可以具有促进或抑制肿瘤作用;TGF- β 与受体结合后可通过 Smad 调控多个靶基因的表达,参与调控细胞增殖、分化、上皮-间质转化和迁移等细胞

活动;TGF- β 还与 PI3K/Akt, MAPK 等信号通路密切相关。

WANG 等^[61] 研究显示,氧化苦参碱可以通过下调 p38 依赖的纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1), 抑制 TGF- β_1 , α -平滑肌肌动蛋白(SMA), 纤维连接蛋白(FN), Smad4, p-Smad2 和大肠癌的上皮-间质转化, 从而抑制大肠癌细胞侵袭。LIU 等^[62] 研究表明, 中药复方健脾解毒方(黄芪、白术、野葡萄藤、八月札、石见穿、吴茱萸等)可以通过下调 TGF- β /Smad 信号通路介导 Snail 表达, 上调 E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达, 抑制大肠癌上皮-间质转化, 从而抑制大肠癌的侵袭和转移。片仔癀可通过抑制 TGF- β 通路, 抑制耐药大肠癌细胞的上皮-间质转化, 逆转大肠癌细胞的多药耐药, 抑制细胞的移动和侵袭^[63]。

8 中医药调控大肠癌 Hedgehog 通路

Hedgehog (HH) 包括 Sonic Hedgehog (SHH), Indian Hedgehog (IHH), Desert Hedgehog (DHH), 其信号转导受跨膜受体 Patched (Ptc) 和 Smoothened (Smo) 的调控; 在正常情况下, Ptc 抑制 Smo 蛋白活性, 从而抑制下游通路; 当 Ptc 和 Hh 结合以后, 解

除对 Smo 的抑制作用, 激活转录因子 Gli 家族蛋白, 调控下游靶基因转录, 如血管内皮生长因子。Hedgehog 信号通路相关基因如 SHH, SMO, PTCH1, Gli1 等在大肠癌组织中表达升高^[64]。

LIN 等^[65] 研究显示白花蛇舌草可以显著抑制 Shh, Ptch-1, SMO, Gli-1 以及 VEGF-A 和 VEGFR2 的表达, 从而抑制大肠癌血管生成。WEI 等^[66] 研究证明中药半枝莲也可以抑制 Shh, Ptch-1, SMO, Gli-1, VEGF-A 和 VEGFR2 表达, 进而抑制大肠癌血管生成和肿瘤生长。杨彦^[67] 研究表明肠复康(喜树果、薏苡仁、莪术、人参)可以抑制结肠癌细胞诱导的血管内皮细胞增殖和血管生成, 其机制与下调 Gli1 及其靶基因 VEGF 表达相关。

综上所述, 中医药可以调控大肠癌多个信号通路, 如细胞凋亡通路, p16/p21-RB 通路, NF- κ B 通路, PI3K/Akt 通路, MAPK 通路, Wnt/ β -catenin 通路, EGFR 通路, TGF- β /Smad 通路, Hedgehog 通路等信号通路; 影响大肠细胞增殖、细胞周期、细胞凋亡、细胞衰老、化疗耐药、上皮-间质转化、细胞侵袭和转移、血管生成等生物过程, 从而发挥治疗的作用(表 1)。

表 1 代表中药对大肠癌信号通路的作用

Table 1 Effect of representative Chinese medicine on signal pathways in colorectal carcinoma

单体/中药/复方	处方/中药	分子靶标	作用	参考文献
藤龙补中汤	藤梨根、龙葵、白术、薏苡仁、榭寄生等	XIAP \downarrow , survivin \downarrow , Caspase (Cas)-3 \uparrow , Cas-8 \uparrow 和 Cas-9 \uparrow	细胞增殖 \downarrow , 细胞凋亡 \uparrow	[8, 12]
藤龙补中汤	藤梨根、龙葵、白术、薏苡仁、榭寄生等	p16 \uparrow , p21 \uparrow , p-RB \downarrow , CCNA2 \downarrow , CCNE1 \downarrow , CDK2 \downarrow	阻滞细胞周期, 细胞衰老 \uparrow	[8-11]
斑蝥素	斑蝥	活性氧 \uparrow , Fas/CD95 \uparrow , Bax \uparrow , Bcl-2 \downarrow , Cas-3 \uparrow , 8 \uparrow 和 9 \uparrow	细胞凋亡 \uparrow	[14]
白花蛇舌草	白花蛇舌草	Bax/Bcl-2 \uparrow , Cas-9 \uparrow , Cas-3 \uparrow	细胞凋亡 \uparrow	[18]
黄芩素	黄芩	PPAR γ \uparrow , NF- κ B \downarrow	细胞增殖 \downarrow , 促细胞凋亡 \uparrow	[23]
和厚朴酚	厚朴	PGE2 \downarrow , VEGF \downarrow , COX-2 \downarrow , p-Akt \downarrow , p-ERK1/2 \downarrow , p-p65 \downarrow , Cas-3 \uparrow	化疗敏感性 \uparrow , 细胞增殖 \downarrow	[24]
左金丸	黄连, 吴茱萸	p-Akt \downarrow , NF- κ B \downarrow	化疗敏感性 \uparrow , 细胞凋亡 \uparrow	[30]
澳洲茄胺	龙葵, 等	PI3K/Akt \downarrow , Bcl-2 \downarrow , Bcl-xl \downarrow , Survivin \downarrow , Bax \uparrow , Cas-3 \uparrow , Cas-8 \uparrow , Cas-9 \uparrow	细胞增殖 \downarrow , 细胞凋亡 \uparrow	[35]
苦参碱	苦参	Bcl-2 \downarrow , p-Akt \downarrow , Bax \uparrow	细胞增殖 \downarrow , 细胞凋亡 \uparrow	[36]
透脓散	黄芪、当归、川芎、皂角刺和穿山甲	PI3K \downarrow , p-Akt \downarrow , p-mTOR \downarrow , p-p70s6k1 \downarrow , Cas-3 \uparrow , Cas-9 \uparrow	细胞增殖 \downarrow , 促细胞凋亡 \uparrow , 阻滞细胞周期	[37]
Diterpenoid C	郁金提取物	p-ERK \downarrow , p-JNK \downarrow , p-p38 MAPK \downarrow	细胞增殖 \downarrow , 阻滞细胞周期, 细胞凋亡 \uparrow	[42]
蟾毒灵	蟾酥	活性氧 \uparrow , JNK \uparrow	细胞自噬 \uparrow	[43]
凌草乙素	冬凌草	Akt \downarrow , MEK \downarrow , p38 \uparrow , Bax \uparrow	细胞增殖 \downarrow , 阻滞细胞, 细胞凋亡 \uparrow	[46]

续表 1

单体/中药/复方	处方/中药	分子靶标	作用	参考文献
姜黄素	姜黄、莪术、郁金等	NKD2 ↑, Wnt ↓	细胞增殖 ↓	[49]
半枝莲	半枝莲	β -catenin 磷酸化 ↑, β -catenin ↓	细胞增殖 ↓	[55]
健脾复方	黄芪、虎杖、天龙、红藤、 藤梨根等	β -catenin ↓, MMP-7 ↓	肝转移 ↓	[56]
去甲斑蝥素	斑蝥	EGFR ↓, c-Met ↓	细胞增殖 ↓, 阻滞细胞周期	[58]
乌索酸	藤梨根、枇杷叶等	EGFR ↓, ERK1/2 ↓, p38 MAPK ↓, JNK ↓	细胞增殖 ↓, 细胞凋亡 ↑	[59]
海带多糖	海带	ErbB2 ↓, ErbB3 ↓, PI3K ↓, p-Akt ↓, JNK ↑	细胞增殖 ↓, 细胞凋亡 ↑, 阻滞细胞周期	[60]
氧化苦参碱	苦参	p-P38 ↓, PAI-1 ↓, TGF- β_1 ↓, α -SMA ↓, FN ↓, Smad4 ↓, p-Smad2 ↓, E-cadherin ↑	上皮-间质转化 ↓, 侵袭 ↓	[61]
健脾解毒方	黄芪、野葡萄藤、八月札、 石见穿、吴茱萸等	TGF- β /Smad ↓, Snail ↓, E-cadherin ↑	上皮-间质转化 ↓, 侵袭 ↓, 转移 ↓	[62]
片仔癀	牛黄、麝香、三七、蛇胆等	TGF- β ↓	上皮-间质转化 ↓, 多药耐药 ↓, 移动和侵袭 ↓	[63]
白花蛇舌草	白花蛇舌草	Shh ↓, Ptch-1 ↓, SMO ↓, Gli-1 ↓, VEGF-A ↓, VEGFR2 ↓	血管生成 ↓	[65]
半枝莲	半枝莲	Shh ↓, Ptch-1 ↓, SMO ↓, Gli-1 ↓, VEGF-A ↓, VEGFR2 ↓	血管生成 ↓, 肿瘤生长 ↓	[66]
肠复康	喜树果、薏苡仁、莪术、人参	Gli1 ↓, VEGF ↓	血管内皮细胞增殖 ↓, 血管生成 ↓	[67]

注: ↑. 促进或上调; ↓. 抑制或下调。

[参考文献]

- [1] DENG S, HU B, AN H M. Traditional Chinese medicinal syndromes and treatment in colorectal cancer [J]. J Cancer Ther, 2012, 3(6): 888-897.
- [2] 魏蒙蒙, 胡兵, 沈克平. 中医药防治大肠癌作用研究 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(8): 2556-2559.
- [3] 邓珊, 胡兵, 沈克平. 大肠癌中医病机与治疗研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2012, 14(4): 1858-1862.
- [4] 胡兵, 李刚, 安红梅, 等. 藤龙补中汤联合化疗治疗晚期大肠癌临床研究 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(1): 37-39.
- [5] 胡兵, 李刚, 安红梅, 等. 藤龙补中汤对晚期大肠癌患者 Th1 型免疫反应作用 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2014, 22(8): 434-436, 439.
- [6] 胡兵, 安红梅, 李刚, 等. 藤龙补中汤对晚期大肠癌患者调节性 T 细胞作用临床研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(3): 294-296.
- [7] 胡兵, 安红梅, 李刚, 等. 藤龙补中汤加减对大肠癌患者免疫功能影响的临床研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2013, 8(2): 178-180, 193.
- [8] DENG S, HU B, AN H M, et al. Teng-Long-Bu-Zhong-Tang, a Chinese herbal formula, enhances anticancer effects of 5-Fluorouracil in CT26 colon carcinoma [J]. BMC Complement Altern Med, 2013, 13(1): 128.
- [9] HU B, AN H M, WANG S S, et al. Teng-Long-Bu-Zhong-Tang induces p21-dependent cell senescence in colorectal carcinoma LS174T cells via histone acetylation [J]. J Exp Pharmacol, 2017, 9: 67-72.
- [10] 胡兵, 安红梅, 郑佳露, 等. 藤龙补中汤促人结肠癌 RKO 细胞衰老及其可能的作用机制 [J]. 肿瘤, 2016, 36(12): 1307-1311.
- [11] 胡兵, 安红梅, 沈克平, 等. 藤龙补中汤促结肠癌 LS-174T 细胞衰老及其机制 [J]. 中西医结合学报, 2010, 8(11): 1048-1052.
- [12] 胡兵, 安红梅, 沈克平, 等. 藤龙补中汤对结肠癌细胞 LS-174T 增殖和凋亡的影响 [J]. 中西医结合学报, 2010, 8(6): 575-580.
- [13] 邓珊, 安红梅, 胡兵. 藤龙补中汤对大肠癌肺转移及肿瘤相关巨噬细胞作用 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2016, 24(7): 515-519.
- [14] HUANG W W, Ko S W, Tsai H Y, et al. Cantharidin induces G₂/M phase arrest and apoptosis in human colorectal cancer colo 205 cells through inhibition of CDK1 activity and caspase-dependent signaling pathways [J]. Int J Oncol, 2011, 38(4): 1067-1073.
- [15] 壮雨雯, 周锦勇, 吴坚, 等. 澳洲茄胺诱导肠癌 HCT-116 细胞凋亡的实验研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2017, 33(1): 69-73.
- [16] XIE M J, MA Y H, MIAO L, et al. Emodin-provoked oxidative stress induces apoptosis in human colon cancer HCT116 cells through a p53-mitochondrial apoptotic

- pathway [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(13): 5201-5205.
- [17] CAO A, LI Q, YIN P, et al. Curcumin induces apoptosis in human gastric carcinoma AGS cells and colon carcinoma HT-29 cells through mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress [J]. *Apoptosis*, 2013, 18(11): 1391-1402.
- [18] LIN J, CHEN Y, WEI L, et al. *Hedyotis diffusa* Willd extract induces apoptosis via activation of the mitochondrion-dependent pathway in human colon carcinoma cells [J]. *Int J Oncol*, 2010, 37(5): 1331-1338.
- [19] LIU L, SHEN A, CHEN Y, et al. *Patrinia scabiosaeifolia* induces mitochondrial-dependent apoptosis in a mouse model of colorectal cancer [J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(2): 897-903.
- [20] TANG Y J, YANG J S, LIN C F, et al. *Houttuynia cordata* Thunb extract induces apoptosis through mitochondrial-dependent pathway in HT-29 human colon adenocarcinoma cells [J]. *Oncol Rep*, 2009, 22(5): 1051-1056.
- [21] 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): 155-159.
- [22] 韩宏斌, 梁宁震, 周怡萍, 等. NF- κ B、COX-2 在结直肠癌组织中的表达及其临床意义 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2015, 14(16): 1342-1344.
- [23] Kim D H, Hossain M A, KANG Y J, et al. Baicalein, an active component of *Scutellaria baicalensis* Georgi, induces apoptosis in human colon cancer cells and prevents AOM/DSS-induced colon cancer in mice [J]. *Int J Oncol*, 2013, 43(5): 1652-1658.
- [24] HUA H, CHEN W, SHEN L, et al. Honokiol augments the anti-cancer effects of oxaliplatin in colon cancer cells [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2013, 45(9): 773-779.
- [25] JIN H, TAN X, LIU X, et al. Downregulation of AP-1 gene expression is an initial event in the oridonin-mediated inhibition of colorectal cancer; studies *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(4): 706-715.
- [26] Auyeung K K, Mok N L, WONG C M, et al. Astragalus saponins modulate mTOR and ERK signaling to promote apoptosis through the extrinsic pathway in HT-29 colon cancer cells [J]. *Int J Mol Med*, 2010, 26(3): 341-349.
- [27] SU C C, CHEN G W, LIN J G, et al. Curcumin inhibits cell migration of human colon cancer colo 205 cells through the inhibition of nuclear factor kappa B/p65 and down-regulates cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-2 expressions [J]. *Anticancer Res*, 2006, 26(2A): 1281-1288.
- [28] 李明, 谭诗云. 丹皮酚通过下调 COX-2 表达及 PGE2 合成降低大肠癌细胞侵袭能力 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2017, 26(2): 128-133.
- [29] 阮志燕, 邓向亮, 周联, 等. 大黄素抑制核转录因子- κ B 在结肠癌细胞的活化 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(14): 155-159.
- [30] SUI H, PAN S F, FENG Y, et al. Zuo Jin Wan reverses P-gp-mediated drug-resistance by inhibiting activation of the PI3K/Akt/NF- κ B pathway [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14(1): 279.
- [31] 姜涛, 吴淑华, 何双, 等. 大肠癌原发灶与淋巴结转移灶中 PI3Kp110 α 、PI3Kp110 β 与 Bcl-2、cyclin D1 表达的相关性及其意义 [J]. *世界华人消化杂志*, 2015, 23(20): 3226-3234.
- [32] 常志刚, 韦军民, 黄美雄, 等. CKIP-1、p-Akt 在大肠癌组织中的表达及意义 [J]. *医学研究杂志*, 2013, 2(42): 63-67.
- [33] Kim S J, Kim H J, Kim H R, et al. Antitumor actions of baicalein and wogonin in HT-29 human colorectal cancer cells [J]. *Mol Med Rep*, 2012, 6(6): 1443-1449.
- [34] LIU J, SHEN M, YUE Z, et al. Triptolide inhibits colon-rectal cancer cells proliferation by induction of G₁ phase arrest through upregulation of p21 [J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(8/9): 756-762.
- [35] 壮雨雯, 周锦勇, 吴坚, 等. 澳洲茄胺诱导肠癌 HCT-116 细胞凋亡的实验研究 [J]. *南京中医药大学学报: 自然科学版*, 2017, 33(1): 69-73.
- [36] 杨鹏, 张松, 郭舜, 等. 苦参碱抑制 Akt 信号通路诱导结肠癌 SW480 细胞凋亡 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(7): 109-113.
- [37] FANG L H, LIU S L, WANG R P, et al. Tounong powder extracts induce G₁ cell cycle arrest and apoptosis in LoVo cells [J]. *Chin J Integr Med*, 2016, doi: 10.1007/s11655-016-2597-8.
- [38] 奚松阳, 陈彦, 滕钰浩, 等. 基于 PI3K/Akt 通路探讨健脾化痰方对大肠癌 SW480 增殖的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 8(22): 97-102.
- [39] 李先茜, 吴嘉熙, 范忠泽, 等. 健脾解毒方逆转大肠癌细胞多药耐药的作用机制 [J]. *山东医药*, 2014, 54(33): 13-16.
- [40] 汤国辉, 谢远杰, 刘丽兵, 等. ERK1/2 与 MMP2 在结肠癌中的表达及意义 [J]. *诊断病理学杂志*, 2016, 23(10): 784-788.
- [41] 东星, 王晶, 于波. P-p38 和 uPA 蛋白在大肠癌中的表达及临床意义 [J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22(10): 2374-2377.
- [42] SHEN Y, LU B, ZHANG S, et al. Diterpenoid C of *Radix Curcumae*: an inhibitor of proliferation and inducer of apoptosis in human colon adenocarcinoma cells acting via inhibiting MAPK signaling pathway [J]. *Pharm Biol*, 2014, 52(9): 1158-1165.

- [43] XIE C M, CHAN W Y, YU S, et al. Bufalin induces autophagy-mediated cell death in human colon cancer cells through reactive oxygen species generation and JNK activation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2011, 51(7): 1365-1375.
- [44] Kim Y J, KANG K S, Choi K C, et al. Cardamonin induces autophagy and an antiproliferative effect through JNK activation in human colorectal carcinoma HCT116 cells [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25(12): 2559-2564.
- [45] Thyagarajan A, Jedinak A, Nguyen H, et al. Triterpenes from *Ganoderma lucidum* induce autophagy in colon cancer through the inhibition of p38 mitogen-activated kinase (p38 MAPK) [J]. *Nutr Cancer*, 2010, 62(5): 630-640.
- [46] DU J, CHEN C, SUN Y, et al. Ponicidin suppresses HT29 cell growth via the induction of G₁ cell cycle arrest and apoptosis [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(4): 5816-5820.
- [47] 邹慧娟, 郑航, 李明君, 等. Wnt 信号通路在结肠癌中的表达及其作用机制[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(14): 3373-3374.
- [48] 周昱岐, 叶敏, 张映城, 等. 桑根白皮素调控人结肠癌 HCT116 细胞周期阻滞及其抑制细胞增殖的体外研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 2015, 5(22): 72-75.
- [49] ZHANG Z, CHEN H, XU C, et al. Curcumin inhibits tumor epithelial-mesenchymal transition by downregulating the Wnt signaling pathway and upregulating NKD2 expression in colon cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(5): 2615-2623.
- [50] WANG G, FENG C C, CHU S J, et al. Toosendanin inhibits growth and induces apoptosis in colorectal cancer cells through suppression of Akt/GSK-3 β / β -catenin pathway [J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(5): 1767-1774.
- [51] ZHANG T, WANG K, ZHANG J, et al. Huaier aqueous extract inhibits colorectal cancer stem cell growth partially via downregulation of the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Oncol Lett*, 2013, 5(4): 1171-1176.
- [52] HE B C, GAO J L, LUO X, et al. Ginsenoside Rg₃ inhibits colorectal tumor growth through the down-regulation of Wnt/ β -catenin signaling [J]. *Int J Oncol*, 2011, 38(2): 437-445.
- [53] JI Q, LIU X, FU X, et al. Resveratrol inhibits invasion and metastasis of colorectal cancer cells via MALAT1 mediated Wnt/ β -catenin signal pathway [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e78700.
- [54] 林久茂, 魏丽慧, 李琼瑜, 等. 白花蛇舌草通过调控 Wnt/ β -catenin 通路抑制大肠癌细胞及大肠癌干细胞的生长 [J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(5): 1805-1808.
- [55] 魏丽慧, 林久茂, 李琼瑜, 等. 半枝莲对大肠癌细胞及干细胞生长和 β -catenin 活化的影响 [J]. *福建中医药*, 2015, 46(2): 27-30.
- [56] 任建琳, 吕祥, 陈文婷, 等. 健脾复方通过 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制裸鼠人大肠癌转移 [J]. *基础医学*, 2014, 2(4): 23-28.
- [57] 侯俊明, 杨得振, 朱恒舟, 等. 莪黄汤对结肠癌 SW480 细胞中 β -catenin 及下游靶基因 cyclin D1 表达的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2016, 32(4): 73-76.
- [58] QIU P, WANG S, LIU M, et al. Norcantharidin inhibits cell growth by suppressing the expression and phosphorylation of both EGFR and c-Met in human colon cancer cells [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 55.
- [59] SHAN J Z, XUAN Y Y, ZHENG S, et al. Ursolic acid inhibits proliferation and induces apoptosis of HT-29 colon cancer cells by inhibiting the EGFR/MAPK pathway [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2009, 10(9): 668-674.
- [60] Park H K, Kim IH, Kim J, et al. Induction of apoptosis and the regulation of ErbB signaling by laminarin in HT-29 human colon cancer cells [J]. *Int J Mol Med*, 2013, 32(2): 291-295.
- [61] WANG X, LIU C, WANG J, et al. Oxymatrine inhibits the migration of human colorectal carcinoma RKO cells via inhibition of PAI-1 and the TGF- β ₁/Smad signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(2): 747-753.
- [62] LIU X, JI Q, DENG W, et al. Jianpi Jiedu recipe inhibits epithelial-to-mesenchymal transition in colorectal cancer through TGF- β /Smad mediated Snail/E-Cadherin expression [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017(6): 2613198.
- [63] SHEN A, CHEN H, CHEN Y, et al. Pien Tze Huang overcomes multidrug resistance and epithelial-mesenchymal transition in human colorectal carcinoma cells via suppression of TGF- β pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 679436.
- [64] 谭玉旻, 魏正强, 崔发强. Hedgehog 信号通路效应蛋白在大肠癌组织中的表达及意义 [J]. *重庆医学*, 2010, 10(15): 2573-2575.
- [65] LIN J, WEI L, SHEN A, et al. *Hedyotis diffusa* Willd extract suppresses Sonic hedgehog signaling leading to the inhibition of colorectal cancer angiogenesis [J]. *Int J Oncol*, 2013, 42(2): 651-656.
- [66] WEI L, LIN J, XU W, et al. *Scutellaria barbata* D. Don inhibits tumor angiogenesis via suppression of Hedgehog pathway in a mouse model of colorectal cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(8): 9419-9430.
- [67] 杨彦. 中药复方血清对 HUVEC 血管形成及 Gli1 VEGF 表达的影响 [J]. *四川中医*, 2015, 33(5): 43-46.

[责任编辑 张丰丰]