

# 中药抗结直肠癌的作用机制研究进展

李变丽<sup>1,2,3,4</sup>, 陈华国<sup>1,2,3</sup>, 赵超<sup>1,2,3</sup>, 周欣<sup>1,2,3\*</sup>

<sup>1</sup>贵州师范大学 贵州省山地环境信息系统与生态环境保护重点实验室;

<sup>2</sup>贵州师范大学 喀斯特山地生态环境保护与资源利用协同创新中心;

<sup>3</sup>贵州师范大学 贵州省药物质量控制及评价技术工程实验室, 贵阳 550001; <sup>4</sup>贵州中医药大学, 贵阳 550002

**摘要:**结直肠癌是常见的消化道恶性肿瘤之一,发病率和病死率较高,严重威胁人类的正常生活。中药治疗结直肠癌具有高效、毒副作用小的特点,近年来已成为结直肠癌的有效治疗方法。本文系统总结了中药复方、提取物、单体化合物抗结直肠癌的作用机制,如诱导细胞凋亡、抑制癌细胞增殖、阻滞细胞周期等。并在此基础上分析了中药治疗结直肠癌的研究现状,以期为新型抗结直肠癌的中药药剂的研发提供参考依据。

**关键词:**结直肠癌;中药;作用机制;研究现状

中图分类号:R932

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2020)12-2132-10

DOI:10.16333/j.1001-6880.2020.12.019

## Research progress on the mechanism of Chinese medicine against colorectal cancer

LI Bian-li<sup>1,2,3,4</sup>, CHEN Hua-guo<sup>1,2,3</sup>, ZHAO Chao<sup>1,2,3</sup>, ZHOU Xin<sup>1,2,3\*</sup>

<sup>1</sup>Guizhou Normal University Key Laboratory for Information System of Mountainous Areas and Protection of Ecological Environment;

<sup>2</sup>Guizhou Normal University Collaborative Innovation Center for Karst Mountain Ecological Environment Protection and Resource Utilization (Project of Education Department of Guizhou Province); <sup>3</sup>Guizhou Normal University Guizhou Provincial Laboratory

of Drug Quality Control and Evaluation Technology, Guiyang 550001, China;

<sup>4</sup>Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550002, China

**Abstract:**Colorectal cancer is one of the most common digestive tract cancers with high morbidity and mortality, which seriously threaten human's normal life. With the development in recent years, traditional Chinese medicine has become an effective method for the treatment of colorectal cancer. This paper systematically summarized the anti-colorectal cancer mechanism of Chinese herbal formula, extract and monomer compound, such as inducing cell apoptosis, inhibiting cancer cell proliferation and blocking cell cycle, etc. Furthermore, the research status of traditional Chinese medicine in the treatment of colorectal cancer was analyzed, which could provide reference for the development of new anti-colorectal traditional Chinese medicine.

**Key words:**colorectal cancer; traditional Chinese medicine; mechanism; research status

结直肠癌(colorectal cancer),又称大肠癌,包括结肠癌、直肠癌,分别是女性和男性中第二位和第三位最常见的癌症<sup>[1]</sup>,发病率仅次于胃癌和食管癌,是目前最常见恶性肿瘤之一,由于早期症状不明显,大多数患者确诊后,多已处于晚期,此癌症不仅对消化系统造成损伤,而且若肿瘤转移,还将损害淋巴、肝脏、肺脏、骨骼等,危及生命安全,因此,寻找有效

的治疗方案已成为国内外学者的研究热点。

结直肠癌的发病原因是复杂的,多与饮食、生活环境、遗传因素有关。据不完全统计发现,对于结直肠癌患者的治疗,临床上多采用手术治疗,大部分患者会选择切除部分直肠或结肠,进而出现术后副作用,即肠道吸收功能因肠黏膜面积缩小而减退,降低机体的免疫功能,最终患者会出现腹泻、腹痛等症<sup>[2]</sup>,这些影响着患者的正常生活质量,为了缓解并减少患者术后不良反应,随着中医药的发展,我国现多采用中医药联合治疗结直肠癌。中药有效成分主要通过破坏癌细胞的生存环境,促进其凋亡,增强

收稿日期:2020-04-01 接受日期:2020-09-17

基金项目:贵州省高层次创新人才培养项目(黔科合人才(2015)4033号);贵州省优秀青年科技人才项目(黔科合平台人才[2017]5625)

\*通信作者 Tel:86-851-86700414; E-mail:alice9800@sina.com

机体自身免疫力,通过人体自身免疫系统将其病原体消灭,以达到抗癌的作用<sup>[3]</sup>。中药治疗虽疗程较长,但长期坚持治疗,可达到整体调节的作用,且毒副作用较小,研究表明<sup>[2]</sup>,对于结直肠癌术后腹泻等症状,使用真人养脏汤加减治疗的效果是非常明显的。中药在肿瘤治疗中发挥着越来越重要的作用,成为抗肿瘤药物筛选的热点领域<sup>[4]</sup>。本文将围绕常见抗结直肠癌的中药实例、作用机制两方面进

行以下综述。

## 1 抗结直肠癌的中药实例

### 1.1 中药复方

中药复方成分多,药理作用复杂,可通过多种途径发挥抗肿瘤的作用<sup>[5]</sup>。研究发现,常见的健脾类、解毒类、化瘀类等中药复方可以抑制结直肠癌细胞的生成,其作用机制对抗结直肠癌的研究具有一定的参考依据。详见表1。

表1 抗结直肠癌的中药复方及相应作用机制

Table 1 Traditional Chinese medicine formulas for anti-colorectal cancer and corresponding mechanisms

复方名称 Compound name	组成 Composition	体内/外实验(a/b) <i>In vivo/vitro</i> experiments (a/b)	受试对象 Test subject	实验结果 Experimental result	作用效果/机制 Effect / mechanism
健脾消癌方 <sup>[6]</sup> Jianpi Xiaocai recipe	灵芝、白花蛇舌草、半枝莲、重楼、薏苡仁各30 g,党参、白术、茯苓、淫羊藿、郁金各15 g,法半夏、莪术各10 g,黄芪20 g,麸炒枳壳6 g,炙甘草3 g	a	A + E	复方剂量组肝、肺、淋巴转移率低于模型组	介导TGF- $\beta$ ,上调E-钙粘蛋白、下调波形蛋白表达,逆转人结直肠癌肿瘤组织上皮间质转化进程
健脾解毒方 <sup>[7]</sup> Jianpi Jiedu recipe	党参、薏苡仁各30 g,白术、猪苓各15 g,红藤、野葡萄藤各18 g,八月札、仙鹤草、石见穿各12 g,木香、陈皮各8 g,黄芪25 g	a + b	C + E	随着剂量的逐渐增加,其小鼠寿命逐渐延长,且呈剂量依赖性	抑制TGF- $\beta$ -通过转化生长因子(TGF-),诱导大肠癌中的EMT- $\beta$ /Smad介导Snail/E-cadherin表达
消痰通腑方 <sup>[8]</sup> Xiaotan Tongfu decoction	制半夏、制南星、陈皮、鸡内金各15 g,大黄、炙甘草各6 g	a	B + E	复方组小鼠成瘤率(16.67%)低于模型组(33.3%)	下调结直肠癌前病变小鼠直肠黏膜上皮中IL-6/STAT3、AICD蛋白的表达水平
扶正解毒方 <sup>[9]</sup> Fuzheng Jiedu formula	益智仁、半枝莲、藤梨根各20 g,白术、山药各15 g,枳壳10 g	a + b	D + F	复方剂量组Transwell小室过膜LoVo细胞数<空白血清组	防止肿瘤上皮间质转化,促进裸鼠结肠癌皮下移植瘤E-cadherin与PDCD4表达,抑制vimentin与P-catenin表达
益气化淤解毒方 <sup>[10]</sup> Yiqi Huayu Jiedu recipe	仙鹤草、败酱草各30 g,炙黄芪、炒党参、茯苓各15 g,炒白术、炙乌梅、三棱、莪术各10 g,炙甘草5 g	a + b	A + E	经复方干预后的裸鼠的脾脏巨噬细胞数明显增加	增加中性粒细胞和巨噬细胞的含量,杀灭结直肠癌细胞
芍药汤 <sup>[11]</sup> Shaoyao decoction	芍药、当归、黄芩片各15 g,黄连片、槟榔各6 g,木香10 g	a	A + E	复方剂量组结直肠肿瘤总多样性、大肿瘤形成速度分别下降42.8%、59.2%	下调促炎细胞因子和促进上皮间充质转移
葛根苓连汤 <sup>[12]</sup> Gegen Qinlian decoction	葛根30 g、黄连10 g、黄芩15 g、炙甘草6 g	a	D + E	与对照组相比,葛根苓连汤治疗组CD4 + T细胞比例呈下降趋势	调节肠道微生物组分,增强抗pd-1抗体的抗肿瘤活性
肠灵膏 <sup>[13]</sup> Changling Gao	人参、土白术各20 g,五味子、佛手、茯苓各15 g、芡实30 g	a	C + E	与模型组相比,肠灵膏组移植瘤中SDF-1 $\alpha$ 等蛋白水平明显降低	SDF-1 $\alpha$ 和CXCR4的表达,抑制血清中VEGF蛋白水平的升高

注:A:人结直肠癌细胞 HCT-116;B:结直肠癌前病变细胞;C:LoVo 细胞;D:人结直肠癌细胞 CT-26;E:裸鼠;F:大鼠。

Note:A:Human colorectal cancer cell HCT-116;B:Colorectal precancerous cells;C:LoVo cells;D:Human colorectal cancer cell CT-26;E:Nude mice;F:rat.

## 1.2 中药提取物

物等具有抗结直肠癌的作用,详细见表2。

研究发现,中药水提取物、醇提取物、氯仿提取

表2 抗结直肠癌的中药提取物及相应作用机制

Table 2 Traditional Chinese medicine extracts for anti-colorectal cancer and corresponding mechanisms

提取方式 Extraction method	来源 Source	体内/外实验(a/b) <i>In vivo/vitro</i> experiments (a/b)	受试对象 Test subject	实验结果 Experimental result	作用效果/机制 Effect / mechanism
水提	五倍子 <sup>[14]</sup> <i>Rhus chinensis</i> Mill	a	D + F + H	与对照组相比,经五倍子水提取物处理的 HT-29、HT-29 细胞存活率降低	诱导 CT-26 细胞凋亡,介导 AMPK-ERK/p38 通路诱导结直肠癌细胞凋亡
醇提	肉桂 <sup>[15]</sup> <i>Cinnamomum cassia</i> Presl	a	B + H	对照组肿瘤的平均重量明显大于中药处理组	通过 CHOP、TRB3、Akt-mTOR 途径诱导自噬细胞死亡
	党参 <sup>[16]</sup> <i>Codonopsis pilosula</i> (Franch.) Nannf	b	A + C	中药组 HCT-116 及 SW480 细胞存活率降低,且呈剂量-时间依赖性	诱导 HCT-116 细胞凋亡及 DNA 断裂,降低 HCT-116 细胞存活率
	雷公藤 <sup>[17]</sup> <i>Tripterygium wilfordii</i> Hook. f	b	C + D	用芹菜醇处理癌细胞 24 h 后,其愈合创面面积明显大于对照组	抑制 NOS 活性、介导血管生成途径,抑制结直肠癌细胞的生长和迁移
氯仿提	白花蛇舌草 <sup>[18]</sup> <i>Hedyotis diffusa</i> Willd	b	B	与未处理细胞相比,经药物处理的癌细胞存活率下降 7.3% ~ 60.23%	促进 SW620 细胞凋亡,降低 AKT 和 ERK 的磷酸化,起到抗癌作用
	银杏 <sup>[19]</sup> <i>Ginkgo biloba</i> L	b	A + B	相应癌细胞经 250 ~ 500 mg/L 的浓度 EGB761 处理后,其细胞的侵袭能力明显降低	促进 LincRNA-p21 的表达,LincRNA-p21 与 EZH2 结合,抑制结直肠癌细胞的迁移和侵袭
	红花 <sup>[20]</sup> <i>Carthamus tinctorius</i> L	b	C	不同浓度的 ESE 使 HCT -116 细胞活性呈浓度依赖性降低	降低 STAT3 及 Src 磷酸化、下调 STAT3 靶基因的表达,诱导细胞凋亡,抑制细胞迁移和侵袭
	姜 <sup>[21]</sup> <i>Zingiber of ficinale</i> Rosc	b	E + G	与空白对照组相比,40 μg/mL 姜提取物诱导癌细胞凋亡数目增加 75%	抑制 P-STAT3 的磷酸化水平引起细胞凋亡,抑制结肠癌细胞增殖和克隆形成,阻滞结肠癌细胞的分裂
	紫花苜蓿 <sup>[22]</sup> <i>Medicago sativa</i> L	a	C + H	药物组呈剂量依赖性地抑制 HCT -116 和 LoVo 细胞的肿瘤球形成	抑制结直肠癌的干细胞来逆转耐药性

注:A:人结肠癌细胞 SW480;B:人结肠癌细胞 SW620;C:人结肠癌细胞 HCT-116;D:人结肠癌细胞 HT-29;E:人结肠癌细胞 HCT-15;F:人结肠癌细胞 CT-26;G:DLD-1 细胞;H:裸鼠。

Note:A:Human colorectal cancer cell SW480;B:Human colorectal cancer cell SW620;C:Human colorectal cancer cell HCT-116;D:Human colorectal cancer cell HT-29;E:Human colorectal cancer cell HCT-15;F:Human colorectal cancer cell CT-26;G:DLD-1 cells;H:Nude mice.

## 1.3 中药单体化合物

研究发现,中药活性成分生物碱、酯、多糖、醌类等已被广泛应用于抗结直肠癌的研究,详细见表3。

## 2 中药抗结直肠癌作用机制

结直肠癌是消化系统中最常见的恶性肿瘤之一,中药有效成分对 SW480、SW620、HCT-116 等结

直肠癌细胞具有明显的抑制作用,研究表明,中药抗结直肠癌的作用机制因化学成分不同而不同,且即使化学成分相同,中药不同,其作用机制也是有区别的,其作用机制主要包括:抑制癌细胞增殖、诱导细胞凋亡;抑制癌细胞迁移、侵袭;抑制新生血管的生成;阻滞细胞周期;增强机体免疫力,详细如下。

表3 抗结肠直肠癌的中药单体化合物及相应作用机制

Table 3 Traditional Chinese medicine monomer compounds for anti-colorectal cancer and corresponding mechanisms

活性成分 Active ingredient	单体 Monomer	来源 Source	体内/外实验(a/b) <i>In vivo/vitro</i> experiments (a/b)	受试对象 Test subject	实验结果 Experimental result	作用效果/机制 Effect/mechanism
生物碱类 Alkaloids	白屈菜红碱 <sup>[23]</sup>	白屈菜 <i>Chelidonium majus</i> L	b	D + G	HCT-116 和 RKO 细胞系 CHE 处理后, 其存活率降低	促进活性氧 ROS 的积累, 诱导人结肠直肠癌细胞 ROS 依赖性凋亡
	贝母素乙 <sup>[24]</sup>	川贝母 <i>Fritillaria cirrhosa</i> D. Don	b	D	随着贝母素乙浓度逐渐增加, HCT-116 细胞增殖活性呈剂量性降低	增强 HCT-116 细胞自噬蛋白 LC3B-1、LC3B-II 表达水平, 诱导其凋亡
	黄连碱 <sup>[25]</sup>	黄连 <i>Coptis chinensis</i> Franch	a	D + K	与肿瘤对照组相比, 药物组平均离体瘤重、平均荷瘤体积明显减小	干扰 PI3K-Akt 通路, 阻断 G <sub>0</sub> /G <sub>1</sub> 期, 降低 HCT-116 细胞生长速率, 干扰 MAPK 通路
	小檗碱 <sup>[26]</sup>	黄连 <i>Coptis chinensis</i> Franch	a	B + K	随着药物浓度的增加, 对 LoVo 和 SW620 肿瘤的抑瘤率呈剂量依赖性增加	下调 cox-2/PEG2 的表达而抑制大肠癌细胞的侵袭和转移
	氧化苦参碱 <sup>[27]</sup>	苦参 <i>Sophora flavescens</i> Ait	b	I	OM 以浓度依赖性和时间依赖性的方式抑制 RKO 细胞的增殖	抑制 PAI-1 和转化生长因子-β1/smad 信号通路, 抑制结肠直肠癌 RKO 细胞的迁移
	苦参碱 <sup>[28]</sup>	苦参 <i>Sophora flavescens</i> Ait	a	J + K	与模型组相比, 苦参碱治疗组肿瘤数目、重量减少	下调 IL-6、TNF-α 表达, 抑制 HMGB1 信号通路
酯类 Esters	石蒜碱 <sup>[29]</sup>	石蒜 <i>Lycoris squamigera</i> Maxim	b	A + G	与对照组相比, 石蒜碱可呈剂量和时间依赖性地降低癌细胞的生长率及克隆形成能力	通过 caspase 依赖途径、线粒体途径、促进结肠直肠癌细胞凋亡
	白术内酯 II <sup>[30]</sup>	白术 <i>Atractylodes macrocephala</i> Koidz	b	D	与对照组相比, 不同浓度的药物剂量组可降低 HCT-116 细胞的生长率	调节 Bax/Bcl-2 信号通路、促进 HCT-116 细胞发生凋亡
	土木香内酯 <sup>[31]</sup>	土木香 <i>Inula helenium</i> L	b	A	与空白对照组相比, 药物剂量组可使 SW480 细胞呈剂量依赖性减少	升高细胞 ROS, 导致 DNA 断裂, 介导内源性线粒体凋亡途径
苷类 Glycosides	C <sub>21</sub> 甾体苷 <sup>[32]</sup>	白首乌 <i>C. bungei</i> Deene	b	A	与空白对照组相比, 剂量组癌细胞数量减少, 且抑制率随浓度增加而增加	诱导人结肠癌细胞株 SW480 凋亡、抑制其增殖
	土贝母苷 <sup>[33]</sup>	土贝母 <i>Bolbostemma paniculaum</i> (Maxim) Franchet	b	A + B + D + E	中药组处理癌细胞 24 h, 可呈剂量依赖性降低其活性	激活 ROS-AMPK 信号通路和结肠癌细胞自噬
	黄芩苷 <sup>[34]</sup>	黄芩 <i>S. baicalensis</i> Georgi	a	E + K	与空白对照组相比, 经黄芩苷处理组的 HT-29 细胞中 miR-204 水平升高, miR-31 等水平降低	降低 c-Myc、oncomiRs 的表达, 诱导结肠癌细胞凋亡, 抑制肿瘤生长

续表 3 (Continued Tab. 3)

活性成分 Active ingredient	单体 Monomer	来源 Source	体内/外实验 (a/b) <i>In vivo/vitro</i> experiments (a/b)	受试对象 Test subject	实验结果 Experimental result	作用效果/机制 Effect/mechanism
	重楼皂苷 <sup>[35]</sup>	重楼 <i>Paris polyphylla</i> Smith	b	A	经重楼皂苷处理后,血清中 IL-6 分泌量降低且 Hoechst 33258 染色出现明显的凋亡现象	下调 IL-6, 抑制 IL-6-STAT 信号通路, 加快结直肠癌 SW480 细胞凋亡速率
	芍药苷 <sup>[36]</sup>	芍药 <i>Paeonia lactiflora</i> Pall	b	D	与未处理组相比, CRC 细胞经药物处理后, 其增长率降低	抑制 HDAC2 的表达, 抑制大肠癌细胞的迁移和侵袭
	绞股蓝苷 <sup>[37]</sup>	绞股蓝 <i>Gynostemma pentaphyllum</i> (Thunb.) Makino	b	A	SW480 细胞经药物处理后, 膜损伤随着培养时间的延长而明显增加	抑制 SW480 细胞迁移, 诱导 DNA 断裂, 诱导凋亡反应
	虫草素 <sup>[38]</sup>	冬虫夏草 <i>C. sinensis</i> (Berk) Sacc	b	D	与对照组相比, 经虫草素处理的癌细胞增殖率下降	AMPK-CREB 信号通路被干扰, 降低 HCT-116 细胞的迁移速率
	人参总皂苷 <sup>[39]</sup>	人参 <i>Panax ginseng</i> C. A. Mey	b	B + D + E	在一定的浓度范围内, 人参总皂苷对 HT-29 细胞活力有明显的抑制作用	诱导细胞周期阻滞 G <sub>0</sub> /G <sub>1</sub> 、G <sub>2</sub> /M 期, 介导 c-Myc-p53 信号通路, 诱导 HT-29 细胞凋亡
多糖类 Polysaccharides	甘草多糖 <sup>[40]</sup>	甘草 <i>G. uralensis</i> Fisch	b	F + I	经甘草多糖处理后, IEC-6 细胞中 IL-7 的表达水平随时间增加而增加	通过 IEC-6 促进 IL-7 细胞因子的分泌, 促进 T 淋巴细胞增殖, 抑制癌细胞增殖
黄酮类 Flavonoids	丹参酮 II A <sup>[41]</sup>	丹参 <i>Salvia miltiorrhiza</i> Bunge	b	A + C	与对照组相比, 加入不同浓度药物的 SW837 细胞, 活性降低	降低结直肠癌细胞 SW837 活力
	木犀草素 <sup>[42]</sup>	木犀草 <i>Reseda odorata</i> L	a	E + K	与空白对照组相比, 经药物处理 HT-29 细胞的数目减少	上调 miR-384, 下调结直肠癌细胞和组织中 PTN 的表达, 抑制 HT-29 细胞迁移和侵袭
	毛蕊异黄酮 <sup>[43]</sup>	黄芪 <i>A. membranaceus</i> (Fisch.) Bge	b	D	药物组呈浓度时间依赖性地抑制 HCT-116 和 HT-29 细胞的生长	诱导细胞的凋亡来抑制结肠癌细胞生长
	苍术酮 <sup>[44]</sup>	苍术 <i>Atractylodes Lancea</i> (Thunb.) DC	b	E	与对照组相比, 苍术酮介导的细胞的凋亡率明显升高	调控 PI3K-AKT-mTOR 信号通路, 促进结直肠癌细胞凋亡
	槲皮素 <sup>[45]</sup>	槐 <i>S. japonica</i> L	b	E	经槲皮素处理的细胞收缩, 而对照组细胞细胞器、细胞核等完整不缺损	调节 Bcl-2 表达水平, 阻滞细胞 G <sub>0</sub> /G <sub>1</sub> 期, 诱导细胞凋亡
	金雀异黄素 <sup>[46]</sup>	大豆 <i>Glycine max</i> (L.) Merr	a	B + D + E + K	与对照组相比, 金雀异黄素可有效抑制创面愈合	抑制结直肠癌细胞侵袭和迁移, 降低 MMP-2 和 FLT4 表达
萜类 Terpenoids	南蛇藤总萜 <sup>[47]</sup>	南蛇藤 <i>Celastrus orbiculatus</i> Thunb	b	E	HT-29 细胞经南蛇藤总萜处理, 其自噬效果明显	调控 CSN6 蛋白, 促进癌细胞 HCT-29 自噬

续表 3 (Continued Tab. 3)

活性成分 Active ingredient	单体 Monomer	来源 Source	体内/外实验 (a/b) <i>In vivo/vitro</i> experiments (a/b)	受试对象 Test subject	实验结果 Experimental result	作用效果/机制 Effect/mechanism
酚类 Phenols	姜黄素 <sup>[48]</sup>	姜黄 <i>C. longa</i> L	a	B + K	不同浓度的姜黄素作用于癌细胞,其生长速度呈浓度依赖性地受到抑制	上调 PPAR $\gamma$ 表达,抑制肿瘤细胞增殖
	白藜芦醇 <sup>[49]</sup>	葡萄 <i>Vitis vinifera</i> L	a	H + K	癌细胞经不同浓度白藜芦醇处理后,其活性降低	转化生长因子- $\beta$ 1/Smads 信号通路,介导 Snail/E-cadherin 表达,抑制结肠癌的 EMT
醌类 Quinones	紫草素 <sup>[50]</sup>	紫草 <i>Lithospermum erythrorhizon</i> Sieb. et Zucc	a	B + K	随着紫草素浓度的增加,其癌细胞存活率逐渐降低	上调结肠直肠癌细胞 ROS 水平,加快细胞凋亡、自噬

注:A:人结肠直肠癌细胞 SW480;B:人结肠癌细胞 SW620;C:人结肠癌细胞 SW837;D:人结肠癌细胞 HCT-116;E:人结肠癌细胞 HT-29;F:人结肠癌细胞 CT-26;G:RKO 细胞;H:LoVo 细胞;I:肠上皮细胞株 IEC-6;J:结肠癌细胞;K:裸鼠。

Note:A:Human colorectal cancer cell SW480;B:Human colorectal cancer cell SW620;C:Human colorectal cancer cell SW837;D:Human colorectal cancer cell HCT-116;E:Human colorectal cancer cell HT-29;F:Human colorectal cancer cell CT-26;G:RKO cells;H:LoVo cells;I:Intestinal epithelial cell line IEC-6;J:Colorectal cancer cells;K:Nude mice.

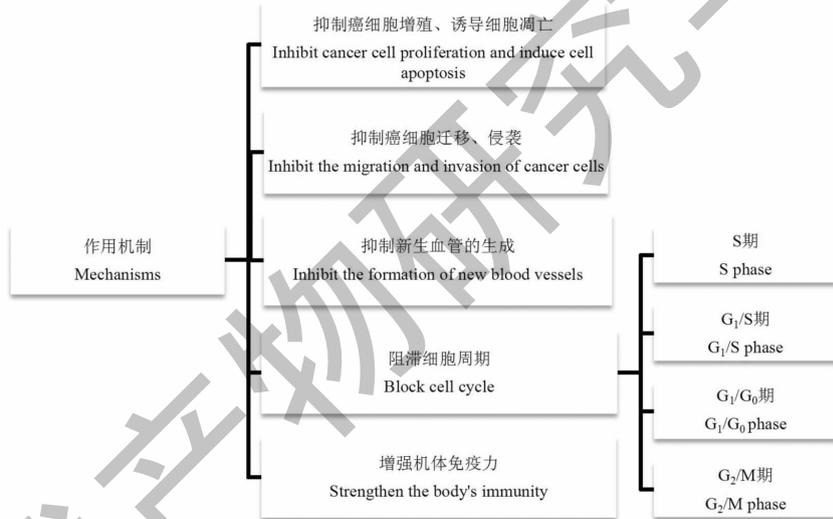


图 1 中药抗结肠癌作用机制网络图

Fig. 1 Network diagram of anti-colorectal cancer mechanism of traditional Chinese medicine

### 2.1 抑制癌细胞增殖、诱导细胞凋亡

肿瘤细胞恶化的主要原因是细胞快速增殖、凋亡受阻,因此通过诱导肿瘤细胞正常凋亡、抑制其增殖可以有效治疗肿瘤。Liu 等<sup>[51]</sup>研究表明,人参皂苷 Rh2 可通过降低人结肠癌细胞的耐药性来抑制细胞增殖和迁移、促进细胞凋亡,提示可将人参皂苷 Rh2 作为治疗结肠癌化疗耐药的候选药物。研究发现通过介导相关通路可抑制其癌细胞增殖、诱导凋亡,如:Wnt 信号通路、p38-MAPK 信号通路、p53 信号通路等。Li 等<sup>[52]</sup>研究表明,体外培养人结肠癌 SW480 细胞,依次加入 50、25、12.5、6.25

$\mu\text{mol/L}$  汉黄芩素,结果显示,汉黄芩素能够减少 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路激活对有机体的损伤,促进 Bax 蛋白表达,导致癌细胞凋亡。

### 2.2 抑制癌细胞迁移、侵袭

恶性肿瘤的迁移及侵袭能力越强,其脱离原位,转移至其他部位的能力就越强,将导致癌症的复发及病变,抑制此途径可作为治疗肿瘤的一个重要环节<sup>[53]</sup>。Lan 等<sup>[54]</sup>在一项关于人参皂苷抑制结肠癌的研究报告中显示,在免疫紊乱小鼠腹腔注射人参皂苷 Rb2 (5 mg/kg),观察人参皂苷 Rb2 是否会干扰并抑制肿瘤细胞的转移,结果显示肿瘤转移数

目在小鼠的肾、肝中呈下降趋势,由此推断,人参皂苷 Rb2 可以有效的抑制结直肠癌细胞的转移。中药有效成分丹参酮 II A (Tan II A) 可通过调控细胞粘附分子的表达从而抑制肿瘤的侵袭和转移<sup>[55]</sup>。此外,Zheng 等<sup>[42]</sup>采用人结直肠癌 HT-29 细胞裸鼠模型发现,木犀草的有效成分木犀草素 (100 mg/kg) 可以通过上调 miR-384、下调结直肠癌细胞和组织中多效蛋白 PTN 的表达,抑制 HT-29 细胞迁移和侵袭,发挥抗癌作用。

### 2.3 抑制新生血管的生成

血管的营养供给与肿瘤的发生发展密不可分,它作为肿瘤生长的重要因素之一,将会降低肿瘤细胞的迁移速率<sup>[56]</sup>。Tang 等<sup>[57]</sup>研究表明,使用人参皂苷 Rg3 注射在患有结直肠癌小鼠的腹腔,且组织中的内皮细胞采用抗 CD34 抗体,对 LoVo 和 SW620 原位异种移植体进行免疫组织化学检查,结果显示,经 Rg3 处理的 LoVo 和 SW620 原位异种移植体的微血管密度降低,从而抑制新生血管的形成,提示人参皂苷 Rg3 可作为治疗结直肠癌的候选药之一。

### 2.4 阻滞细胞周期

细胞增殖的前提条件是细胞不受干扰地从上一期进入到下一期,完成有丝分裂过程,将细胞周期分为  $G_0$ - $G_1$ -S- $G_2$  期,每一期细胞受阻,都会影响且阻滞细胞过程。研究结果显示,中药通过阻滞不同细胞周期,抑制结直肠癌细胞的发展,抑制癌症病变。

#### 2.4.1 S 期

研究表明,牡丹皮、徐长卿中的有效成分丹皮酚下调 Bcl-2mRNA、COX-2、p53 及其蛋白表达水平,升高钙离子浓度,增加 RUNX3 基因转录,诱导细胞凋亡,上调 p27 表达,将癌细胞阻滞于 S 期,发挥抗癌作用<sup>[51]</sup>。三七不同部位的有效成分可以降低人结肠癌 SW480 细胞株的活性,并将其细胞株阻滞于细胞周期中的 S 期和  $G_2/M_2$  期,促进 SW480 细胞凋亡<sup>[58]</sup>。此外,一项关于白藜芦醇对 KRAS 突变结直肠癌细胞 HT-29 细胞作用的研究指出,白藜芦醇增加了程序性细胞死亡蛋白 4 的表达,使细胞周期阻滞于 S 期,抑制癌细胞增殖,并诱导 HT-29 细胞凋亡<sup>[59]</sup>。

#### 2.4.2 $G_1/S$ 期

$G_1/S$  转换是细胞用来调节细胞周期进程从而调节细胞增殖的两个主要检查点之一,Jiang 等<sup>[60]</sup>

研究黄芩 D 对 HT-29 细胞周期的影响,采用 PI 染色法将不同浓度的黄芩 D (0.5、1.5、2.5 mg/mL) 作用于 HT-29 细胞,并进行了荧光细胞分选分析,结果显示,黄芩素促进 HT-29 细胞凋亡主要途径是阻断癌细胞于  $G_1/S$  期。

#### 2.4.3 $G_0/G_1$ 期

研究表明,中药新药低极性人参皂苷 ALK 有效地阻滞 HT-29、SW480 细胞进入增殖周期,停滞于  $G_0/G_1$  期,其增殖指数明显下降,提示 ALK 阻滞细胞周期是其抑制结直肠癌细胞增殖的作用之一<sup>[61]</sup>。

#### 2.4.4 $G_2/M$ 期

一项关于小檗碱的研究表明<sup>[62]</sup>,小檗碱可以抑制结直肠癌细胞 SW480 的病变和复发,主要是通过增加 P21、相关凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,介导内源性线粒体凋亡途径,阻滞  $G_2/M$  期,促进癌细胞凋亡,此外,小檗碱也可以抑制新生血管的生成。Ji<sup>[63]</sup>的研究表明,斑蝥有效成分斑蝥素发挥抗结直肠癌作用主要是通过阻断癌细胞  $G_2/M$  期,上调凋亡蛋白、抑癌基因蛋白的表达,从而加快了 HCT-116 细胞、SW480 细胞的凋亡。

### 2.5 增强机体免疫力

免疫系统抑制肿瘤细胞生长主要是通过清除坏死组织,杀灭肿瘤细胞。药理实验表明,半枝莲提取物汉黄芩素能促进机体免疫细胞对肿瘤的杀伤作用<sup>[64]</sup>,主要通过 T 细胞、NK 细胞发挥机体抗肿瘤作用,随着汉黄芩素浓度的增加,T 淋巴细胞数量呈现浓度依赖性增加状态,巨噬细胞吞噬癌细胞的速率加快,机体的免疫功能增强<sup>[65]</sup>。此外,Son 等<sup>[66]</sup>研究发现中药半枝莲的有效成分多糖提取物,能增强细胞和体液免疫应答,因此可用于需要增强的免疫功能的患者。Cao 等<sup>[67]</sup>研究发现,益气解毒汤对患有气血亏虚证的结直肠癌患者,可以降低患者的肿瘤标志物水平,增强患者的免疫功能。

### 3 总结与展望

综上所述,结直肠癌细胞转移快、治愈难度大,随着中药的不断发展,中医药结合治疗癌症已成为研究热点,在抗结直肠癌的治疗中发挥越来越重要的作用,结直肠癌的发病机制复杂,需要通过多种途径和方法干预癌细胞的发展,中药以其成分多样,作用广泛著称,其治疗结直肠癌主要通过抑制癌细胞增殖、诱导细胞凋亡、阻滞细胞周期等途径发挥抗癌

作用,具有毒副作用小、安全、有效、多靶点等优势,受到医药学界的广泛关注,因此,寻求毒性小、效能高的中药应用于临床已成为近年来抗癌的热点。

但是,目前对中药抗结直肠癌的研究存在以下几个问题:(1)实验研究不够深入,其作用机制的研究主要集中在细胞层次,对于动物、临床相关研究报道较少,且体内、体外实验相结合的报道也较少,缺少有力的证据。(2)复方制剂的研究较少,对于大多数复方制剂的研究,并未指出具体抗结直肠癌的成分,没有体现出传统中药复方中各味中药君臣佐使的关系,机制不明确。(3)对于中医药联合治疗结直肠癌,且能达到标本兼治作用的相关报道较少。中药成分是复杂多样的,且提取工艺还不够成熟,我们应结合现代科学研究方法,明确中药中抗结直肠癌的具体化学成分,以确保临床用药安全。因此,还需要医药工作者不断地探讨、深化研究,从多方面进行考察,优化结直肠癌的治疗方案,以此来减轻此类疾病带来的危害,对加强中药抗结直肠癌的研究具有很大的价值和意义。

#### 参考文献

- Kuipers EJ, et al. Colorectal cancer[J]. Nat Rev Dis Primers, 2015, 1: 15065.
- Zhou SC. Analysis of clinical effect of modified zhenren yangzhang decoction on postoperative diarrhea of colorectal cancer[J]. Psychologies(心理月刊), 2020, 12(15): 188.
- Li XJ, et al. Review of anti-tumor activity and mechanism of Chinese materia medica active ingredients[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2020, 51: 2587-2592.
- Zhang B. Research progress of traditional Chinese medicine against invasion and metastasis of colorectal cancer[J]. Yunnan J Tradit Chin Med Mater Med(云南中医中药杂志), 2016, 37(5): 81-82.
- Xing TC, et al. Effects of afzelin in treatment of bala/c mice with colorectal cancer and its influence on anti-angiogenesis[J]. Shandong Med J(山东医药), 2019, 59(23): 39-43.
- Tan XN, et al. Effects of jianpi xiaoai recipe on epithelial-mesenchymal transition and transforming growth factor  $\beta$  in human colorectal cancer nude mice transplanted tumor tissue[J]. J Tradit Chin Med(中医杂志), 2017, 58: 2137-2140.
- Liu X, et al. Jianpi Jiedu recipe inhibits epithelial-to-mesenchymal transition in colorectal cancer through TGF- $\beta$ /Smad mediated Snail/E-Cadherin expression[J]. Biomed Res Int,

- 2017; 2613198.
- Liu X, et al. Effects of xiaotan tongfu decoction on protein expression of NF- $\kappa$ B/IL-6/STAT3 and AICD in colorectal mucosal epithelium of mice with colorectal precancerous lesions model[D]. Shanghai J Tradit Chin Med(上海中医药杂志), 2016, 50(12): 70-75.
- Yuan Y. Study on the mechanism of Fuzheng Jiedu formula regulating PDCD4 inhibiting epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer[D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine(北京中医药大学), 2018.
- Zhou JY. Mechanism of inhibition of "Yiqi-Huayu-Jiedu" recipe on colorectal cancer metastasis[D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine(南京中医药大学), 2017.
- Lin X, et al. Shaoyao decoction ameliorates colitis-associated colorectal cancer by downregulating proinflammatory cytokines and promoting epithelial-mesenchymal transition[J]. J Transl Med, 2014, 12(1): 105.
- Ly J, et al. Gegen qinlian decoction enhances the effect of PD-1 blockade in colorectal cancer with microsatellite stability by remodelling the gut microbiota and the tumour microenvironment[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(6): 415.
- Yang B, et al. Inhibitory effects of Changling Gao on the proliferation and liver metastasis of transplanted colorectal cancer in nude mice[J]. PLoS One, 2019, 14(2): e0201504.
- Mun JG, 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.
- Tsai DH, et al. Antrodia cinnamomea induces autophagic cell death via the CHOP/TRB3/Akt/mTOR pathway in colorectal cancer cell[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 17424.
- Su T, et al. An ethanolic extract of Ampelopsis Radix exerts anti-colorectal cancer effects and potently inhibits STAT3 signaling *in vitro*[J]. Front Pharmacol, 2017, 8(227): 1-10.
- Gao Y, et al. Celastrol suppresses nitric oxide synthases and the angiogenesis pathway in colorectal cancer[J]. Free Radic Res, 2019, 53-: 324-334.
- Yan Z, et al. Chloroform extract of *Hedyotis diffusa* Willd inhibits viability of human colorectal cancer cells via suppression of AKT and ERK signaling pathways[J]. Oncol Lett, 2017, 14: 7923-7930.
- Liu T, et al. *Ginkgo biloba* extract EGB 761-induced upregulation of LincRNA-p21 inhibits colorectal cancer metastasis by associating with EZH2[J]. Oncotarget, 2017, 8: 91614-91627.

- 20 Lan YH, et al. Activations of both extrinsic and intrinsic pathways in HCT 116 human colorectal cancer cells contribute to apoptosis through p53-Mediated ATM/Fas signaling by emilia sonchifolia extract, a folklore medicinal plant [J]. *Evid-based Compl Alt*, 2012; 178178.
- 21 Li D. Ginger extract against colon cancer via LTA4H and AKT pathways [D]. Zhengzhou: Zhengzhou University (郑州大学), 2017.
- 22 Sun J, et al. Bufalin reverses acquired drug resistance by inhibiting stemness in colorectal cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38: 1420-1430.
- 23 LC, et al. Effect of chelerythrine on apoptosis of human colorectal cancer cells and its mechanism [J]. *Chin J Mod Appl Pharm* (中国现代应用药理学), 2019, 36: 3034-3039.
- 24 Xu LT. The mechanism of the key metabolic pathways about peiminine on HCT-116 cell [D]. Nanchang: Nanchang University (南昌大学), 2018.
- 25 Huang T. Studies on colon cancer prevention effect and its mechanism of coptisine [D]. Chongqing: Southwest University (西南大学), 2017.
- 26 Liu X, et al. Berberine inhibits invasion and metastasis of colorectal cancer cells via COX-2/PGE2 mediated JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (5): e0123478.
- 27 Wang X, et al. Oxymatrine inhibits the migration of human colorectal carcinoma RKO cells via inhibition of PAI-1 and the TGF- $\beta$ 1/Smad signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37: 747-753.
- 28 Fan H, et al. Matrine ameliorates colorectal cancer in rats via inhibition of HMGB1 signaling and downregulation of IL-6, TNF- $\alpha$ , and HMGB1 [J]. *J Immunol Res*, 2018; 5408324.
- 29 Wu S, et al. Lycorine displays potent antitumor efficacy in colon carcinoma by targeting STAT3 [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 881.
- 30 Li XF. Study on the apoptosis of human colon cancer HCT-116 cell line induced by atractylenolide III [D]. Luzhou: Southwest Medical University (西南医科大学), 2019.
- 31 Ding YS. A study of the apoptosis effects and mechanisms induced by cinobufagin and alantolactone on human colorectal cancer cells [D]. Changchun: Jilin University (吉林大学), 2017.
- 32 Shen W, et al. Effects of C<sub>21</sub> steroidal glycoside extract from radix cynanchi auriculati on cell proliferation, invasion and migration of colorectal cancer cell line SW480 [J]. *Acta Chin Med* (中医学报), 2018, 33: 1614-1618.
- 33 Yan J, et al. Tubeimoside- I sensitizes colorectal cancer cells to chemotherapy by inducing ROS-mediated impaired autophagolysosomes accumulation [J]. *J Exp Clin Can Res*, 2019, 38 (1): 353.
- 34 Tao Y, et al. Baicalin, the major component of traditional Chinese medicine scutellaria baicalensis induces colon cancer cell apoptosis through inhibition of oncomiRNAs [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 14477.
- 35 Teng WJ, et al. Saponin influences JAK/STAT3 pathway to induce colorectal cancer cell apoptosis [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res* (时珍国医国药), 2015, 26: 808-811.
- 36 Zhang JW, et al. Anti-tumor effects of paeoniflorin on epithelial-to-mesenchymal transition in human colorectal cancer cells [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 6405-6413.
- 37 Yan H, et al. Anti-cancer effect and the underlying mechanisms of gypenosides on human colorectal cancer SW480 cells [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (4): 595609.
- 38 Jeong JW, et al. Cordycepin inhibits lipopolysaccharide-induced cell migration and invasion in human colorectal carcinoma HCT-116 cells through down-regulation of prostaglandin E2 receptor EP4 [J]. *BMB Rep*, 2018, 51: 532-537.
- 39 Ting L, et al. Total ginsenosides of Chinese ginseng induces cell cycle arrest and apoptosis in colorectal carcinoma HT-29 cells [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16: 4640-4648.
- 40 Ayeka PA, et al. Immunomodulatory and anticancer potential of Gancao (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.) polysaccharides by CT-26 colon carcinoma cell growth inhibition and cytokine IL-7 upregulation *in vitro* [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16 (1): 206.
- 41 Jiensinue S, et al. Tanshinone IIA reduces SW837 colorectal cancer cell viability via the promotion of mitochondrial fission by activating JNK-Mff signaling pathways [J]. *BMC Cell Biol*, 2018, 19 (1): 21.
- 42 Yao Y, et al. Luteolin suppresses colorectal cancer cell metastasis via regulation of the miR-384/pleiotrophin axis [J]. *Oncol Rep*, 2019, 42 (1): 131-141.
- 43 Li T. The study on the effect and mechanism of calycosin on the apoptosis and proliferation on the colorectal cancer cells [D]. Nanning: Guangxi Medical University (广西医科大学), 2013.
- 44 Geng W, et al. Mechanism of atractone on apoptosis of colorectal cancer cell [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2018, 40: 937-940.
- 45 Yang L, et al. Quercetin-induced apoptosis of HT-29 colon cancer cells via inhibition of the Akt-CSN6-Myc signaling ax-

- is[J]. *Mol Med Rep*,2016,14:4559-4566.
- 46 Xiao X, et al. Genistein suppresses FLT4 and inhibits human colorectal cancer metastasis [J]. *Oncotarget*,2015,6:3225-3239.
- 47 Yang L. The effect and mechanism of celastrol extract on the inhibition of colorectal cancer by targeting the CSN6 protein[D]. Yangzhou: Yangzhou University (扬州大学),2015.
- 48 Chen HL, et al. The effects of curcumin on expression of NKD2 and CXCR4 gene in SW620 colon cancer cell [J]. *Chin Cancer (中国肿瘤)*,2016,25:297-302.
- 49 Ji Q, et al. Resveratrol suppresses epithelial-to-mesenchymal transition in colorectal cancer through TGF- $\beta$ 1/Smads signaling pathway mediated Snail/E-cadherin expression [J]. *BMC Cancer*,2015,15(1):97.
- 50 Zhang N, et al. Shikonin induces colorectal carcinoma cells apoptosis and autophagy by targeting galectin-1/JNK signaling axis [J]. *Int J Biol Sci*,2020,16(1):147-161.
- 51 Liu GW, et al. The reversal effect of ginsenoside Rh2 on drug resistance in human colorectal carcinoma cells and its mechanism [J]. *Hum Cell*,2018,31(3):189-198.
- 52 Cao W, et al. Research status and prospect of tanshinone IIA, panax notoginseng saponins and aspirin on anti-colorectal cancer [J]. *J Hunan Univ Chin Med (湖南中医药大学学报)*,2018,38(1):110-114.
- 53 Zhao Q, et al. Triterpene glycoside des-echinoside a inhibits human lung cancer cell line 95D metastasis via NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发)*,2016,28:1691-1698.
- 54 Phi LTH, et al. The anti-metastatic effect of ginsenoside Rb2 in colorectal cancer in an EGFR/SOX2-dependent manner [J]. *Cancer Med*,2018,7:5621-5631.
- 55 Yang J, et al. Research progress in the anti-tumor mechanism of action of tanshinone IIA [J]. *Chin J Inf TCM (中国中医药信息杂志)*,2015,22(7):128-130.
- 56 Wang L, et al. Progress in the mechanism of ginsenoside on anticorectal cancer [J]. *Chin J Surg Oncol (中国肿瘤外科杂志)*,2019,11:370-373.
- 57 Wang JY, et al. Effects and mechanisms of resveratrol on proliferation in human colonic adenocarcinoma cell line HT-29 [J]. *J Pharm Res (药学研究)*,2015,34:439-441.
- 58 Li YP, et al. Inhibitory effect of wogonin on human colorectal cancer cell SW480 based on network pharmacology [J]. *China J Chin Mater Med (中国中药杂志)*,2020,45:1772-1778.
- 59 Tang YC, et al. Ginsenoside Rg3 targets cancer stem cells and tumor angiogenesis to inhibit colorectal cancer progression *in vivo* [J]. *Int J Oncol*,2018,52(1):127-138.
- 60 Jiang Q, et al. Scutellaria barbata D. Don inhibits growth and induces apoptosis by suppressing IL6 inducible STAT3 pathway activation in human colorectal cancer cells [J]. *Exp Ther Med*,2015,10:1602-1608.
- 61 Sun X. The effect and mechanism of low-polar ginsenosides ALK as the new chinese patent medicine on anticorectal cancer [D]. Zhejiang: Zhejiang University (浙江大学),2018.
- 62 Chidambaram-Murthy KN, et al. The natural alkaloid berberine targets multiple pathways to induce cell death in cultured human colon cancer cells [J]. *Eur J Pharmacol*,2012,688(1-3):1421.
- 63 Ji YL. The research about sodium cantharidinate on human colorectal cancer cells HCT116 and SW480 and its mechanism of action [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine (南京中医药大学),2013.
- 64 Qiao DW, et al. Research progress on anti-colorectal cancer and its metastasis mechanism [J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther (中国临床药理学与治疗学)*,2019,24:332-336.
- 65 Zhao TH, et al. Advance in studies on the antitumor effects of wogonin and its derivatives and the underlying mechanisms [J]. *Chin J New Drugs (中国新药杂志)*,2016,25:760-766.
- 66 Son YO, et al. Glycoproteins and polysaccharides are the main class of active constituents required for lymphocyte stimulation and antigenspecific immune response induction by traditional medicinal herbal plants [J]. *J Med Food*,2017,20:1011-1021.
- 67 Cao J. Effect of self-made yiqi jiedu decoction on tumor markers and immune function in patients with colorectal cancer (qi-blood deficiency syndrome) [J]. *J Sichuan Tradit Chin Med (四川中医)*,2017,35(3):82-84.