

中药单体活性成分抗结直肠癌的研究进展

林浩,代伟宏,刘昌江,王先薇*

海南医学院第二附属医院,海口 570311

摘要:结直肠癌是消化道频发的重大恶性肿瘤,其发病率和致死率逐年攀升,严重威胁着人类生命安全。虽然多种化疗药物已广泛应用于临床,然而其潜在的毒副作用和耐药性致使患者依从性差,进而导致化疗以失败告终。基于此,亟待挖掘高效低毒的抗结直肠癌药物以应对现实的临床治疗窘境。中药单体成分作为中药发挥药效的主要效应物质,在临床抗结直肠癌方面优势凸显。与合成类化学制剂相比,其来源丰富,安全性高,在结直肠癌防治方面呈现出较大潜力。因此,本文从化学活性物质角度出发,系统总结了中药单体活性成分的抗结直肠癌作用和主要分子机制,并结合当前研究现状对中药治疗结直肠癌的相关研究进行了初步探讨,以期中药单体成分抗结直肠癌研究及临床应用提供理论依据和参考价值。

关键词:中药;结直肠癌;化学成分;化疗

中图分类号:R285;R961

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2023)9-1637-13

DOI:10.16333/j.1001-6880.2023.9.017

Research progress on the anti-colorectal cancer effect of traditional Chinese medicine monomer

LIN Hao, DAI Wei-hong, LIU Chang-jiang, WANG Xian-wei*

The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570100, China

Abstract: Colorectal cancer is a common malignant tumor in the digestive tract and the incidence and lethality are increasing year by year, which seriously threatens the safety of human life. Although a variety of chemotherapy agents have been extensively utilized in clinical settings, the potential adverse effects and drug resistance give rise to poor patient compliance, which leads to the failure of chemotherapy. In view of this, it is urgent to excavate effective and low toxicity anti colorectal cancer agents to respond the reality of clinical treatment dilemma. Monomer components, as the main effective substances of traditional Chinese medicine, have prominent advantages in clinical anti colorectal cancer. Compared with synthetic chemicals, it has abundant sources and excellent safety, which possess great potential in the prevention and treatment of colorectal cancer. From the perspective of chemical substances, we herein systematically reviewed the anti-colorectal cancer effects and main molecular mechanisms of monomer components in traditional Chinese medicine, and preliminarily discussed the related research of treating colorectal cancer in combination with the current research status, so as to provide theoretical value for the research and clinical application of traditional Chinese medicine monomer in treating colorectal cancer.

Key words: traditional Chinese medicine; colorectal cancer; chemical composition; chemotherapy

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是一种常见的消化系统恶性肿瘤,严重威胁国人生命健康安全^[1]。据《2020年全球癌症数据统计》披露,结直肠癌的发病率约占所有年度确诊恶性肿瘤的10%,在2020年造成约94万人死亡。在我国,结直肠癌的

发病率和死亡率分别为18.63%和20.09%,均居于世界首位,给社会带来沉重的医疗负担和经济负担^[2,3]。同时由于起病隐匿,绝大多数结直肠癌患者在初诊时已处于中晚期,失去手术切除、局部消融等根治性治疗的宝贵机会^[4]。因此,开发和构建高效的综合治疗策略已成为全球学者研究的热点。

目前,结直肠癌的治疗手段主要包括手术、放疗、化疗和靶向治疗等,上述手段显著缓解了患者症状,延长了患者生存期和提高了生存质量^[5]。然

收稿日期:2023-04-17

接受日期:2023-07-24

基金项目:海南省卫生计生行业科研项目(20A200212);海南省卫生健康委科研项目(22A200083)

*通信作者 Tel:86-018976656622; E-mail: zero11981@163.com

而,在结直肠癌的药物辅助治疗方案中,临床常用的化疗药物如盐酸伊立替康、5-氟尿嘧啶、替吉奥、奥沙利铂、西妥昔单抗等在很大程度上引起了对正常组织和器官的不可逆损害,进而伴随严重的不良反应和毒副作用^[6]。例如5-氟尿嘧啶在使用过程中可能引发较为严重的胃肠道反应,进而损伤胃肠黏膜加剧相关症状^[7]。此外,西妥昔单抗的耐药性问题也逐渐成为临床医生不得不面对的主要问题之一^[8]。因此,开发高效低毒的结直肠癌治疗药物可能是增强结直肠癌疗效的重要举措。

近年来的研究发现,结直肠癌的发病机制涉及多条级联信号通路如 STAT3、TGF- β 、PI3K/Akt 以及 Wnt/ β -catenin 等信号通路以及部分靶点的异常沉默或激活,而目前用于结直肠癌的药物仍然大多只针对单一靶点进行治疗。尽管不排除目前临床上有少数作用于单一靶点能够起到良好抗结直肠癌作用的药物如免疫检查点抑制剂,然而在通常情况下抑制单个信号通路或单个生物学靶点仍然难以实现对结直肠癌的有效治疗。中药活性成分能够通过多靶点、多环节以及多效应等调控信号分子级联反应,在改善结直肠癌患者症状、提高生存质量、稳定病灶方面呈现显著的优势,同时也能有效防治结直肠癌的复发和增强靶向药物的疗效,如具有清热解毒作用的中药及其相关单体被证实其凋亡诱导效应主要与其对 STAT3 信号通路的调控相关。与此同时,不难发现结直肠癌在癌变之前大多伴随多种炎症因子的持续浸润,而中药单体成分能够通过抑制癌前炎症

反应阻碍“炎癌”转化过程^[9],这也是中医药的优势所在,体现了“未病先防,既病防变”的传统思想。除此之外,患者往往在手术和放疗化疗后通过服用中药预防复发和转移,以期延长“带瘤生存”时间。就化学结构来说,目前用于抗结直肠癌研究的中药单体主要包括生物碱类、黄酮类、多糖类、苷类、酚类、萜醌类、酯类、萜类等多种结构类别,虽然这些成分在抗结直肠癌方面取得了一定进展,但随着肿瘤治疗迈入精准治疗时代,对中药单体成分抗结直肠癌的研究进行有效整合以期实现价值的最大化同样是基础研究领域亟待解决的问题。因此,本文以抗结直肠癌药物的化学成分为出发点,系统总结中药单体成分抗结直肠癌的研究现状,以期对中药抗结直肠癌的临床研究提供可靠的参考依据。

1 中药单体活性成分抗结直肠癌的临床研究

生命科学基础研究的最终目标是成功地将安全有效的药物应用于临床患者。因此,基于中药单体活性成分进行大规模随机对照临床试验,以确证临床有效性显得极为重要。为了促进和加速中医药的现代化和国际化,我国于2007年启动了一项推动中医药基础和临床研究的宏伟计划,并取得了一系列丰硕的成果^[10]。我们通过临床数据研究网站(<https://clinicaltrials.gov/>)检索了关于中药单体成分抗结直肠癌的临床研究数据(见表1),发现目前已有多项中药单体成分抗结直肠癌的研究走向临床,这一现象无疑证实了中药活性物质抗结直肠癌作用的重现性和转化潜力已经引起临床研究者的广泛关注。

表1 中药单体治疗癌症的临床试验

Table 1 Clinical trial of cancer treatment with Chinese medicine monomers

项目名称 Project title	成分 Compound	状态 Status	注册号 Registration No.
The Efficacy of Silymarin as Adjuvant Therapy on Colorectal Cancer Patients Undergoing FOLFIRI Treatment	水飞蓟素 Silymarin	4 期临床	NCT03130634
Genistein in Treatment of Metastatic Colorectal Cancer	金雀异黄素 Genistein	2 期临床	NCT01985763
Safety and Effectiveness Study of Pre-operative Artesunate in StageII/III Colorectal Cancer (NeoART-V)	青蒿琥酯 Artesunate	2 期临床	NCT03093129
Avastin/FOLFIRI in Combination With Curcumin in Colorectal Cancer Patients With Unresectable Metastasis	姜黄素 Curcumin	2 期临床	NCT02439385
A Pilot Study of PPX in Women With Metastatic Colorectal Cancer	紫杉醇 Paclitaxel	1 期临床	NCT00598247
A Safety and Effectiveness Study of Pre-operative Artesunate in StageII/III Colorectal Cancer	青蒿琥酯 Artesunate	2 期临床	NCT02633098
Study of Andrographolides With or Without Capecitabine to Treat Colorectal Cancer	穿心莲内酯 Andrographolides	终止(低应计比率)	NCT01993472

续表 1 (Continued Tab. 1)

项目名称 Project title	成分 Compound	状态 Status	注册号 Registration No.
Effect of Curcumin on Dose Limiting Toxicity and Pharmacokinetics of Irinotecan in Patients With Solid Tumors	姜黄素 Curcumin	1 期临床	NCT01859858
AZD2171 + Chemotherapy in Advanced NSCLC, Colorectal Cancer, or Other Cancer Suitable for Treatment With Capecitabine (Non-Small Lung Cancer Patients Closed to Enrollment as 8/9/07)	紫杉醇 Paclitaxel	1 期临床	NCT00107250
Panitumumab Skin Toxicity Prevention Trial	番茄红素 Lycopene	2 期临床	NCT03167268
Sulindac and Plant Compounds in Preventing Colon Cancer	姜黄素/芦丁/槲皮素 Curcumin/Rutin/Quercetin	完成	NCT00003365
Curcumin for the Prevention of Colon Cancer	姜黄素 Curcumin	1 期临床	NCT00027495
Combining Curcumin With FOLFOX Chemotherapy in Patients With Inoperable Colorectal Cancer	姜黄素 Curcumin	2 期临床	NCT01490996
Resveratrol in Treating Patients With Colorectal Cancer That Can Be Removed By Surgery	白藜芦醇 Resveratrol	1 期临床	NCT00433576
Cancer Associated Thrombosis and Isoquercetin (CATIQ)	异槲皮素 Isoquercetin	尚未招募	NCT02195232
Preventive Effect of Enoxaparin, Pentoxifylline and Ursodeoxycholic Acid to Radiation Induced Liver Toxicity	熊去氧胆酸 Ursodeoxycholic Acid	2 期临床	NCT01149304
Berberine Chloride in Preventing Colorectal Cancer in Patients With Ulcerative Colitis in Remission	黄连素 Berberine	尚未招募	NCT02365480
Paclitaxel and Bortezomib in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Malignant Solid Tumors	紫杉醇 Paclitaxel	1 期临床	NCT00667641
Curcumin in Combination With 5FU for Colon Cancer	姜黄素 Curcumin	尚未招募	NCT02724202
Study Investigating the Ability of Plant Exosomes to Deliver Curcumin to Normal and Colon Cancer Tissue	姜黄素 Curcumin	尚未招募	NCT01294072
Resveratrol for Patients With Colon Cancer	白藜芦醇 Resveratrol	1 期临床	NCT00256334
Phase III Trial of Gemcitabine, Curcumin and Celebrex in Patients With Metastatic Colon Cancer	姜黄素 Curcumin	未知	NCT00295035
Radiation Therapy and Capecitabine With or Without Curcumin Before Surgery in Treating Patients With Rectal Cancer	姜黄素 Curcumin	尚未招募	NCT00745134

2 抗结直肠癌的中药单体活性成分研究

近年来,研究者从中药不同化学成分如生物碱类、黄酮类、多糖类、苷类、酚类、萜醌类、酯类、萜类等出发,研究了相关抗结直肠癌作用和机制,主要单体化学成分如图 1 所示。

2.1 生物碱类

生物碱是主要存在于自然界中的一类含氮碱性有机化合物,大多数有复杂的环状结构且具有显著的抗结直肠癌活性。Sun 等^[11]研究发现来源于中药黄连中的活性成分小檗碱能够抑制结直肠癌 HT29 细胞的增殖,诱导细胞凋亡和降低线粒体膜电位,其具体机制可能涉及抑制 Hedgehog 级联信号通路的异常激活。随后,作者构建了 AOM/DSS 结直肠癌小鼠模型,进一步从重塑紊乱的肠道菌群方面阐释了小檗碱抗结直肠癌的机制。黄连碱,同样是

来源于黄连中的主要活性成分,被证实能够通过靶向 PI3K/AKT 信号通路抑制基质金属蛋白酶-2/-9 (matrix metalloproteinase-2/-9, MMP-2/-9) 的表达,进而在体内外抑制上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 进程^[12]。吴茱萸碱是主要存在于我国传统药用植物吴茱萸中的一种生物碱,其抗结直肠癌作用最近也备受关注。研究发现,吴茱萸碱以剂量和时间依赖的方式抑制 HCT116 细胞生长并诱导细胞凋亡,具体表现为抑制核转录因子 (nuclear transcription factor-kappa B, NF- κ B) 途径的磷酸化 (尤其是 p50/p65)。此外,吴茱萸碱在结直肠癌异种移植模型中显著抑制肿瘤生长,并下调体内 p-NF- κ B 表达水平^[13]。除此之外,研究者证实来源于中药苦参中的苦参碱能够靶向内质网脂筏相关蛋白 1 抑制结直肠癌细胞增殖和迁移^[14]。研究者

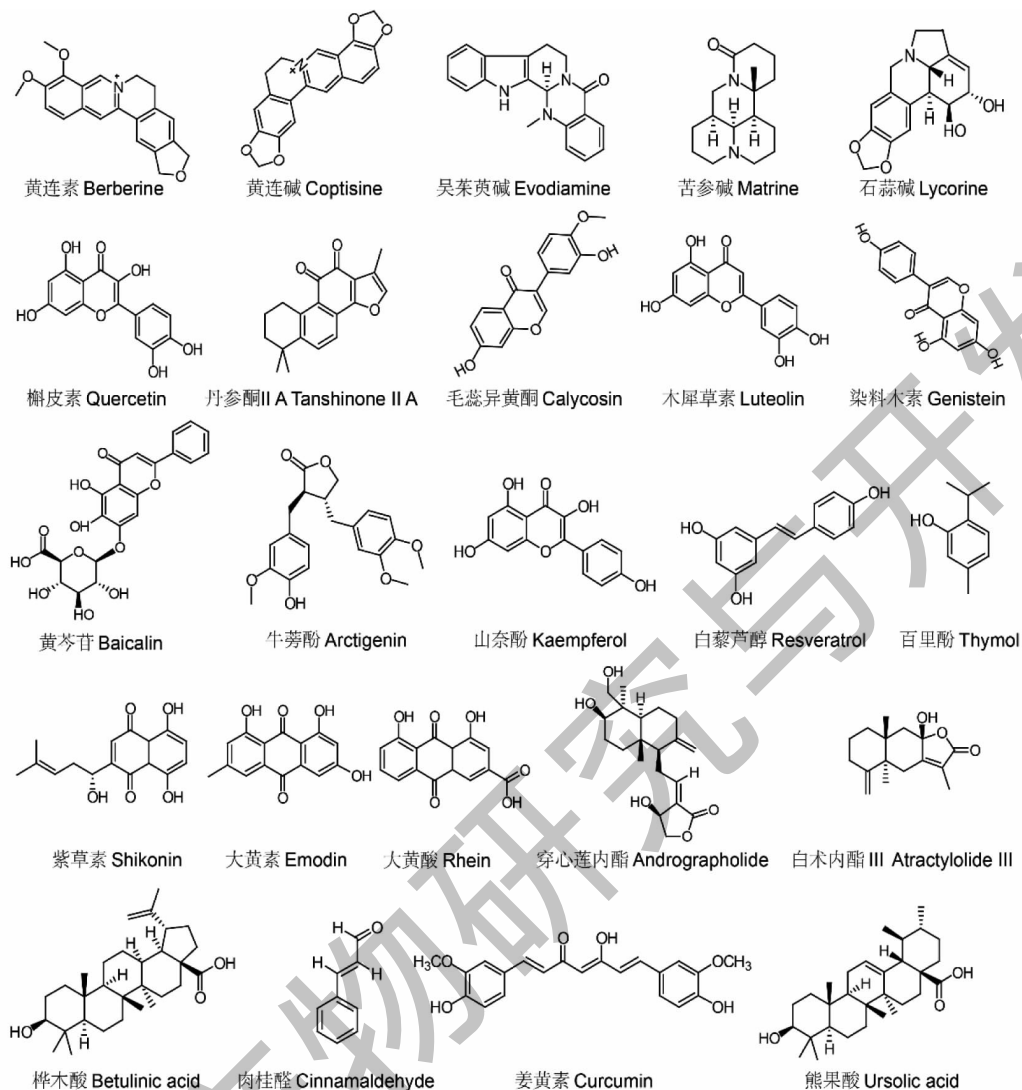


图1 中药抗结直肠癌的单体成分

Fig. 1 The TCM monomer components with effect of anti-colorectal cancer

通过分子对接模型识别了石蒜碱在结直肠癌中的潜在靶点并通过体内外进行了证实,发现石蒜碱能够通过与丝裂原活化蛋白激酶激酶2的保守结构域结合产生四种不同相互作用,进而诱导细胞自噬相关凋亡的发生^[15]。

2.2 黄酮类

研究表明,槲皮素能够通过 Nrf2/Kap1 信号途径显著缓解 1,2-二甲基胍诱导的 SD 大鼠结肠组织损伤,同时抑制脂质和蛋白质过氧化^[16]。在一项关于中药丹参主要效应物质对 HCT116 细胞毒性作用的研究中,作者证实丹参酮 IIA 以浓度依赖的方式显著降低细胞活力,同时增加了细胞核凝结,提示细胞凋亡的诱导作用。随后通过分子生物学手段证实其在凋亡过程中显著增加 Bax 表达水平,降低

Bcl-2 表达水平同时增加了半胱天冬氨酸蛋白酶 7 (cysteiny aspartate specific proteinase 7, Caspase-7) 和 Caspase-8 的表达^[17]。Wang 等^[18]采用不同浓度的毛蕊异黄酮处理结直肠癌 LoVo 细胞和 HCT116 细胞,发现毛蕊异黄酮通过信号转导子和转录激活子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 途径上调 BATF2 的表达,同时通过 PI3K/Akt 途径促进细胞凋亡和生长抑制,表明毛蕊异黄酮可能是抗结直肠癌的潜在候选药物。多效蛋白 (pleiotrophin, PTN) 高表达和 miR-384 低表达被证实与结直肠癌进展呈正相关。研究证实,木犀草素通过在体内外上调 miR-384 并下调 PTN 表达抑制结直肠癌细胞迁移和侵袭^[19]。黄芩苷是一种天然黄酮类化合物,已被发现具有显著的抗结直肠癌特

性。研究表明,其能诱导结直肠癌细胞 G₁ 周期阻滞,促进 p53 非依赖性细胞凋亡,同时通过抑制转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)/Smad 途径抑制内源性和外源性 TGF- β 1 诱导的 EMT 进程^[20]。课题组前期研究^[21]发现,黄芩苷能够抑制 SW620 细胞的增殖、克隆以及诱导细胞凋亡,同时降低细胞和组织中炎症因子的表达水平,其机制可能涉及对于 Hedgehog 信号通路的抑制。除此之外,中药活性成分芦丁被证实能够通过改变葡萄糖代谢、脂质代谢和蛋白质代谢,调节内质网应激反应,阻滞细胞周期以及靶向调控外源性和内源性凋亡信号通路发挥抗结直肠癌作用^[22]。

2.3 多糖类

多糖是由多个单糖分子缩合、失水而成,是一类分子结构复杂且庞大的糖类物质,其抗结直肠癌作用近年来逐渐被引起重视。Tao 等^[23]基于斑马鱼异种移植模型研究了具有不同分子量的铁皮石斛多糖、黄芪多糖和香菇多糖对结直肠癌的抗肿瘤作用。结果表明,三种多糖均能够抑制 HT29 细胞的生长,其中铁皮石斛多糖的效应最为明显。随后作者通过转录组测序证实铁皮石斛多糖上调了 HT29 细胞中 45 个基因,下调了 74 个基因。通过 KEGG 富集分析发现其主要机制可能涉及免疫调节及诱导细胞凋亡。在一项黄芪多糖增强抗肿瘤免疫的研究中^[24],作者证实其能够增强结直肠癌异种移植瘤小鼠体内的抗血管内皮生长因子抗体,显著抑制结直肠癌血管生成。甘草多糖,是一种来源于中药甘草的多糖类成分,被证实与抗结直肠癌免疫调节有关。Ayeka 等^[25]在研究中发现,甘草多糖以浓度依赖的方式抑制结直肠癌细胞 CT26 增殖,同时显著增加与抗肿瘤免疫调节相关的抗癌基因 IL-7 (interleukin, IL-7) 的表达。

2.4 苷类

Yue 等^[26]发现,芍药苷能够诱导结直肠癌细胞 G₀/G₁ 周期阻滞,抑制细胞生长、诱导细胞凋亡和抑制迁移和侵袭,其具体机制可能涉及下调 FoxM1 的表达。此外,人参皂苷 Rg₃ 被证实能够在结直肠癌皮下移植瘤模型中降低增殖细胞核抗原的表达来抑制细胞增殖,同时增加 Caspase-3 的表达诱导细胞凋亡^[27]。化疗耐药性一直是困扰肿瘤治疗领域临床医生的难题,因此,如何降低化疗药物的耐药性成为亟待研究的内容。研究发现,中药中的活性成分土贝母苷在与 5-FU 或多柔比星联合应用时,能够通过

ROS 诱导的磷酸腺苷活化蛋白激酶 (adenosine phosphate-activated protein kinase, AMPK) 激活促进自噬,或通过抑制溶酶体水解酶阻断自噬通量,从而导致大量自噬体积累受损,进而增强结直肠癌细胞对化疗药物的敏感性^[28]。肠道菌群是人体内比较复杂和庞大的体系且被喻为人体的“隐形器官”,与多种疾病如结直肠癌、糖尿病、阿尔兹海默病的发生密切相关^[29]。研究表明,来源于中药重楼中的重楼皂苷能够通过抑制有核假丝酵母菌的生长进而改变肠道细菌结构发挥抗结直肠癌作用^[30]。

2.5 酚类

姜黄素是来源于多种传统中药中典型的多酚类物质,其抗结直肠癌作用近年来受到研究者的高度重视。Yang 等^[31]发现,姜黄素能以剂量依赖的方式抑制 HCT116 细胞增殖和诱导凋亡,同时阻滞细胞周期于 G₀/G₁ 期,上述效应主要由 JAK/STAT3 和 RAS/MAPK/NF- κ B 通路的抑制引起,充分表明姜黄素是一种抗结直肠癌候选药物。奥沙利铂的临床耐药性是治疗结直肠癌的主要障碍。基于耐药结直肠癌细胞系 HCT116/L-OHP,作者证实姜黄素能够干预 miR-409-3p 介导的 ERCC1 表达来克服奥沙利铂耐药性^[32]。YAP 信号通路及其下游靶基因的高表达被证实能够提高结直肠癌 SW480 细胞的凋亡抗性。然而,该信号通路能够被来源于中药牛蒡子中的牛蒡酚抑制,进而诱导肿瘤细胞凋亡和抑制肿瘤生长,具体表现为牛蒡酚增加了 14-3-3 σ (一种导致 YAP 细胞质滞留和降解的蛋白质) 的表达,在转录和翻译后水平上导致 YAP 核定位降低^[33]。除此之外,山柰酚能够增加 HCT116 细胞和 HCT15 细胞中 PARP 裂解和 Caspase-8/9/3、磷酸化 p38/MAPK、p53 和 p21 的激活,同时诱导 ROS 的产生,进而抑制细胞增殖^[34]。百里酚是一种药食两用酚类化合物,被广泛用于食品、医疗和化妆品领域。研究显示,百里酚在体内外能够抑制 Wnt/ β -catenin 途径的异常激活,抑制 HCT116 细胞和 Lovo 细胞增殖、诱导凋亡和周期阻滞,同时阻碍 EMT 进程^[35]。Raf-1 激酶抑制蛋白 (Raf-1 kinase inhibitory protein, RKIP), 作为 Raf-1、PI3K 和 MAPK 通路的抑制剂在多种癌症中被作为抑制肿瘤细胞转移和改善预后的重要指标。近年来的研究表明,中药酚类成分白藜芦醇能够在蛋白表达水平诱导 RKIP 的表达,其可能作为一种潜在的抗结直肠癌候选化合物^[36]。

2.6 醌类

近年来,随着中药化学研究的不断深入,多种植物源醌类活性成分因其良好的疗效在结直肠癌药物开发的基础研究中被重点关注。紫草素是主要来源于中药紫草中的一种萘醌类成分。Qi 等^[37]基于 HCT116 细胞发现,紫草素能够激活 ROS 介导的内质网应激显著抑制细胞增殖,同时下调 Bcl-2 表达和激活 Caspase-3/9 以及 PARP 的裂解诱导细胞凋亡,上述机制在 HCT15 细胞异种移植瘤模型中也得到了证实。长期反复性的慢性炎症是结直肠癌发生和发展的重要驱动因子,因此,对于炎症的控制可能是防治结直肠癌的重要方法之一。大黄素是一种具有抗氧化、抗炎和抗肿瘤活性的天然蒽醌类成分,研究者通过 AOM/DSS 模型证实,大黄素降低了肿瘤微环境中炎性细胞的募集、细胞因子和促炎酶的表达,同时提高了 CD3 (+) T 淋巴细胞的水平。与此同时,作者证实大黄素在体外降低了 SW620 细胞和 HCT116 细胞的活力、迁移以及成纤维细胞诱导的侵袭能力^[38]。EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKI)已广泛应用于结直肠癌的临床治疗,但治疗期间耐药性的发展极大限制了其应用。STAT3 及其介导的信号转导途径与结直肠癌中 EGFR-TKI 耐药性发展密切相关。研究证实,大黄素能够抑制 STAT3 途径下游靶基因的磷酸化提高 SW620 细胞、RKO 细胞和 DLD-1 细胞对 EGFR-TKI 厄洛替尼的敏感性^[39]。

2.7 酯类

穿心莲内酯是一种主要存在于中药穿心莲中的天然植物化学成分,被证实具有显著的抗结直肠癌活性,其能以浓度依赖性的方式抑制 HCT116 细胞中 NADPH 氧化酶/ROS/NF- κ B 和 Src/MAPKs/AP-1 信号通路拮抗肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)诱导的 IL-8 蛋白和 mRNA 表达,进而抑制肿瘤微环境血管生成^[40]。线粒体凋亡作为细胞凋亡的主要途径之一,能够通过改变线粒体膜通透性,导致线粒体内相关物质释放从而调节细胞凋亡。研究显示,白术内酯 III 在体外以浓度依赖的方式抑制 HCT116 细胞生长并诱导细胞凋亡,其机制可能涉及促进 Bax、Caspase-9 和 Caspase-3 蛋白和 mRNA 的表达,抑制 Bcl-2 蛋白和 mRNA 的表达,从而诱导 Bax/Bcl-2 依赖的细胞凋亡^[41]。蟛蜞菊内酯

是主要来源于中药墨旱莲中的呋喃香豆素类小分子化合物,具有多种药理学作用。研究证实,蟛蜞菊内酯在用于结直肠癌治疗时具有良好的活性,其能够与 β -catenin 直接结合并抑制其活性,显著降低下游靶基因的表达,从而发挥抗结直肠癌作用且对裸鼠无明显毒副作用,可能作为一种安全性治疗药物^[42]。除此之外,银杏内酯 C 也被证实能够抑制 Wnt3a、 β -catenin 及其下游信号如 Axin-1、p-GSK3 β 和 β -TrCP 的表达,诱导细胞凋亡并抑制细胞增殖、侵袭和迁移^[43]。炎性肠病与罹患结直肠癌风险息息相关。研究证实,木香内酯能够减轻 AOM/DSS 的致癌作用,从而为炎性肠病和结直肠癌的治疗提供更多选项^[44]。

2.8 其他化学成分

桦木酸是一种主要来源于白桦树的五环三萜类化合物,具有抗肿瘤、抗病毒和抗炎的活性。研究发现,桦木酸能够以时间和剂量依赖的方式抑制 HCT116 细胞增殖,其具体机制涉及上调 Bax 和 Caspase-3 的表达以及下调 Bcl-2 蛋白表达。与此同时,桦木酸可以增加 ROS 的产生并降低细胞线粒体膜电位,这表明桦木酸可能通过线粒体介导的途径诱导细胞凋亡^[45]。微环境缺氧是实体瘤的重要病理特征之一,与放/化疗耐受性和预后不良密切相关。研究表明,肉桂醛与化疗药物奥沙利铂共同用于结直肠癌时,能够协同逆转缺氧诱导的 EMT 进程并抑制 Wnt/ β -catenin 通路,这一研究揭示了肉桂醛的潜在治疗价值并为提高奥沙利铂在结直肠癌治疗中的敏感性提供了新的思路^[46]。除此之外,挥发油成分如薄荷酮和薄荷醇均能提高 Caspase-3/9 基因的表达水平诱导 HT29 细胞凋亡^[47]。五味子乙素是从中药五味子中分离的木脂素类单体。研究证实,其能够逆转化疗药物顺铂诱导的结直肠上皮细胞活性减弱,降低 ROS 和丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平,同时增加谷胱甘肽(glutathione, GSH)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和过氧化氢酶(catalase, CAT)活性以减轻 IEC6 细胞的氧化应激损伤,同时调节 PI3K/Akt 和下游 Caspase 信号通路进而减轻顺铂诱导的细胞凋亡。总体来说,五味子乙素可能通过抑制氧化应激、凋亡、炎症和修复肠道屏障功能来减轻顺铂诱导的 IEC6 细胞损伤^[48]。其余更多关于中药单体成分抗结直肠癌的详细信息见表 2。

表2 中药单体成分抗结直肠癌的主要机制

Table 2 Main mechanism of Chinese medicine monomers anti-colorectal cancer

类别 Category	名称 Name	模型 Model	剂量 Dosage	具体机制 Mechanism	文献 Ref.	
生物碱 Alkaloid	黄连素 Berberine	HCA7 细胞	10 ~ 100 $\mu\text{mol/L}$	下调 33 个参与结直肠癌细胞周期调控的基因,抑制 EMT 进程	49	
	吴茱萸碱 Evodiamine	HCT116 细胞	2 ~ 64 $\mu\text{mol/L}$	抑制 Hedgehog 信号通路异常激活	50	
	苦参碱 Matrine	SW480 细胞、 SW620 细胞	0.25 ~ 1.25 mmol/L、 0.25 ~ 1.25 mmol/L	诱导 microRNA-22 介导凋亡和 G ₀ /G ₁ 周期阻滞	51	
	氧化苦参碱 Oxymatrine	RKO 细胞	0.125 ~ 8 mg/mL	抑制 PAI-1 和 TGF- β 1/Smad 信号通路进而抑制细胞迁移	52	
	黄连碱 Coptisine	HCT116 细胞、 BALB/c 小鼠	2 ~ 140 $\mu\text{mol/L}$ 、 50 ~ 150 mg/kg	通过 PI3K/Akt 和线粒体凋亡途径诱导凋亡	53	
	石蒜碱 Lycorine	RKO 细胞、 SW 480 细胞	10 ~ 50 $\mu\text{mol/L}$ 、 10 ~ 50 $\mu\text{mol/L}$	激活 Caspase 依赖性线粒体凋亡	54	
	胡椒碱 Piperine	HT29 细胞	1.25 ~ 2.5 $\mu\text{g/mL}$	诱导细胞凋亡,增强放射敏感性	55	
	槐定碱 Sophoridine	HCT116 细胞、 SW480 细胞、 RKO 细胞	40 ~ 160 $\mu\text{mol/L}$ 、 40 ~ 160 $\mu\text{mol/L}$ 、 40 ~ 160 $\mu\text{mol/L}$	靶向 MAPKAPK2 抑制癌症进展	56	
	粉防己碱 Tetrandrine	SW620 细胞	0.2 ~ 50 $\mu\text{mol/L}$	抑制 NF- κ B、MMP-2 和 MMP-9 进而抑制迁移和侵袭	57	
	长春碱 Vinblastine	HCT 116 细胞、 BALB/c 小鼠	0.3 ~ 2.5 nmol/L、 0.25 mg/kg	抑制肿瘤生长和血管生成因子	58	
高三尖杉酯碱 Homoharringtonine	LoVo 细胞、 SW480 细胞、 Caco-2 细胞、 BALB/c 小鼠	0.1 ~ 0.4 $\mu\text{mol/L}$ 、 0.1 ~ 0.4 $\mu\text{mol/L}$ 、 0.1 ~ 0.4 $\mu\text{mol/L}$ 、 0.25 ~ 1 mg/kg	抑制 EphB4, PI3K/AKT 和 MAPK/EKR1/2 通路	59		
	黄酮 Flavone	槲皮素 Quercetin	Wistar 大鼠	50 mg/kg	抑制 DNA 损伤,诱导 DNA 修复,提高酶和非酶抗氧化剂的水平和活性	60
	丹参酮 II A Tanshinone II A	SW 620 细胞	0.5 ~ 10 $\mu\text{g/mL}$	抑制增殖和诱导凋亡	61	
木犀草素 Luteolin	HT-29 细胞、 SW480 细胞、 SW620 细胞、 LoVo 细胞、 BALB/c 小鼠	10 ~ 100 $\mu\text{mol/L}$ 、 10 ~ 100 $\mu\text{mol/L}$ 、 10 ~ 100 $\mu\text{mol/L}$ 、 10 ~ 100 $\mu\text{mol/L}$ 、 100 mg/kg	上调 miR-384 并下调 PTN 表达水平	62		
	染料木素 Genistein	SW480 细胞	25 ~ 100 $\mu\text{mol/L}$	增加 TGF- β 1, lncRNA TTTY18 的表达,上调 Ki-67 和 SGK1	63	
	苷类 Glycosides	黄芩苷 Baicalin	RKO 细胞、 HCT116 细胞、 BALB/c 小鼠、	50 ~ 100 $\mu\text{g/mL}$ 、 50 ~ 100 $\mu\text{g/mL}$ 、 100 mg/kg	抑制生长、迁移和侵袭,诱导凋亡,诱导 G ₁ 周期阻滞,抑制内源性和外源性 TGF- β 1 诱导的 EMT	64
野黄芩苷 Scutellarin	HT29 细胞、 C57BL/6 小鼠	60 ~ 400 $\mu\text{mol/L}$ 、 25 ~ 100 mg/kg	抑制 Wnt/ β -catenin 信号级联通路改善结肠炎相关病理状态	65		
芍药苷 Paeoniflorin	HCT116 细胞、 SW480 细胞、 BALB/c 小鼠	100 $\mu\text{g/mL}$ 、 100 $\mu\text{g/mL}$ 、 1 g/kg	抑制 HDAC2 和 Vimentin 的表达,上调 E-cadherin 的表达,逆转 EMT 进程	66		
人参皂苷 Rb2 Ginsenoside Rb2	HCT116 细胞、 SW620 细胞	0.1 ~ 10 $\mu\text{g/mL}$ 、 0.1 ~ 10 $\mu\text{g/mL}$	抑制 TGF- β /Smad 信号传导,抑制 EMT 进程	67		

续表 2(Continued Tab. 2)

类别 Category	名称 Name	模型 Model	剂量 Dosage	具体机制 Mechanism	文献 Ref.
酚类 Phenols	人参皂苷 Rh3 Ginsenoside Rh3	SW1116 细胞、 BALB/c 小鼠	60 ~ 240 $\mu\text{g/mL}$ 、 100 mg/kg	抑制增殖, 促进 Caspase 依赖的细胞凋亡	68
	姜黄素 Curcumin	HCT8 细胞	10 $\mu\text{mol/L}$	下调 KCNQ1OT1 表达, 逆转对顺铂的耐药性	69
	山奈酚 Kaempferol	HCT8 细胞	200 ~ 1000 $\mu\text{mol/L}$	调节 miR-326-hnRNPA1/A2/PTBP1-PKM2 轴克服 5-Fu 耐药性	70
	百里酚 Thymol	Wistar 大鼠	20 mg/kg	降低 CA 19-9 和 CEA 的血清水平, 减轻结肠组织氧化应激和炎症介质表达	71
醌类 Quinones	白藜芦醇 Resveratrol	LoVo 细胞	2.5 ~ 5 $\mu\text{mol/L}$	诱导凋亡和周期停滞, 调控 sirtuin 基因表观遗传修饰, 抑制侵袭	72
	丹皮酚 Paeonol	HCT116 细胞	500 $\mu\text{g/mL}$	抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路, 诱导 G ₀ /G ₁ 期阻滞和凋亡	73
	紫草素 Shikonin	SW480 细胞、 HCT116 细胞、 BALB/c 小鼠	2.5 ~ 15 $\mu\text{mol/L}$ 、 2.5 ~ 15 $\mu\text{mol/L}$ 、 3, 6 mg/kg	诱导 Bcl-2 家族相关线粒体凋亡, 增加 ROS	74
	大黄素 Emodin	HCT 116 细胞、 BALB/c 小鼠	15 ~ 60 $\mu\text{g/mL}$ 、 20 ~ 80 mg/kg	抑制 VEGFR2 阻断细胞生长和侵袭	75
酯类 Esters	大黄酸 Rhein	DLD1 细胞、 HT29 细胞、 SW620 细胞	10 ~ 60 $\mu\text{mol/L}$ 、 10 ~ 60 $\mu\text{mol/L}$ 、 10 ~ 60 $\mu\text{mol/L}$	通过泛素-蛋白酶体途径促进 mTOR 降解, 抑制细胞生长、迁移和侵袭	76
	穿心莲内酯 Andrographolide	HCT116 细胞	5 ~ 100 $\mu\text{mol/L}$	抑制 NADPH/ROS/NF- κ B 和 Src/MAPKs/AP-1 信号通路	40
	小白菊内酯 Parthenolide	HCT116 细胞	5 ~ 40 $\mu\text{mol/L}$	促进 5-FU 诱导的细胞自噬, 抑制细胞活性	77
萜类 Terpenoids	木香炔内酯 Costunolide	SW480 细胞	10 ~ 40 $\mu\text{mol/L}$	降低 CDK1、CyclinD1、MMP-2、MMP-9、LASP1、PI3K、AKT、mTOR 蛋白表达, 升高 Caspase-3/9 蛋白表达	78
	熊果酸 Ursolic acid	HCT116 细胞、 HCT8 细胞	10 ~ 40 $\mu\text{mol/L}$ 、 10 ~ 40 $\mu\text{mol/L}$	调节 TGF- β 1/miR-200c 信号通路抑制侵袭	79
	齐墩果酸 Oleanolic Acid	HT29 细胞、 SW620 细胞	100 $\mu\text{g/mL}$ 、 100 $\mu\text{g/mL}$	下调 uPA/uPAR, 抑制迁移	80
	桦木酸 Betulinic acid	HT29 细胞	1 ~ 100 $\mu\text{mol/L}$	抑制 NF- κ B 和 STAT3 信号通路抑制增殖和诱导细胞凋亡	81
	冬凌草甲素 Oridonin	DLD1 细胞、 BALB/c 小鼠	5 ~ 25 $\mu\text{mol/L}$ 、 5 ~ 10 mg/kg	调节 AMPK/mTOR/ULK1 途径诱导凋亡和自噬	82

3 讨论与展望

近年来,在不良生活习惯和饮食结构的改变以及其他多种风险因素的共同作用下,结直肠癌的发生率和死亡率逐年攀升。随着“健康中国”战略的提出,中医药抗结直肠癌的临床疗效也逐渐得以证据化。因此,以着力解决我国健康体系安全问题为瞄准点,在深化中医药原创理论背景下,借助现代多学科交叉融合手段开展中医药防治重大恶性肿瘤结直肠癌的相关研究可能是未来的重要方向。中药单体成分被证明是发挥抗结直肠癌生物学效应的重要物质基础。“说清楚、讲明白”作为中药研究的重要目标,常常受限于中药化学成分的复杂性而致使研究局限性日益凸显。因此,本文从化学结构活性物质的角度出发,系统总结了来源于中药的天然单体成分的抗结直肠癌作用,并简要对比分析了各成

分在抗结直肠癌方面的差异,以期为中药单体治疗结直肠癌的临床研究提供参考和现实支撑。

结直肠癌的发病是多环节和多步骤的反复性慢性过程,可以采用不同结构或特性的成分在不同阶段分别有针对性地进行干预。药物特异的化学结构被认为是发挥药效的主要因素。生物碱类活性成分如吡啶类、萜萜烷类、有机胺类大多含有较为复杂的环状结构,而环内的氮原子被认为是其发挥药效学的关键。近年来,肿瘤免疫治疗逐渐成为结直肠癌治疗策略研究的焦点,其主要通过刺激患者自身免疫系统从而促使机体产生抗肿瘤免疫应答,借助自身免疫系统消除肿瘤细胞。研究发现,中药多糖类成分如铁皮石斛多糖、黄芪多糖以及酚类成分如紫草素、百里酚等成分大多主要通过调节机体免疫反应和氧化应激产生抗结直肠癌效应且大部分成分几

乎没有安全性问题,因此可能在结直肠癌前预防和预后及护理方面大有裨益。然而,中药皂苷类成分虽然在抗结直肠癌方面具有较为显著的疗效,但其中的部分成分在使用时可能引起严重的溶血作用和肝肾损伤如重楼皂苷、麦冬皂苷等。除此之外,黄酮类、蒽醌类、酯类等成分主要通过引起结直肠癌细胞的多个生物学表型改变发挥抗结直肠癌作用,尚无比较统一或类似的化学结构基础概述。因此,针对各类化学成分不同的母核结构开展更有针对性的研究可能是未来基于化学结构角度阐释中药单体成分抗结直肠癌的重要方向。

众所周知,结直肠癌发病机制复杂。因此,结直肠癌的疾病特性与中药单体成分的优势互补可能进一步推动临床研究的进程。近年来,随着中药化学和现代技术的持续结合,拥有新骨架结构的中药单体成分层出不穷,这无疑为中药新药开发提供了丰富的化学结构信息,同时也构成了数量庞大的天然先导化合物库。以中药活性成分为母核结构,借助计算机辅助分子设计等策略开发性质更为优异的药物先导化合物可能是未来研究的重要方向。因此,

表3 影响中药单体成分口服纳米制剂抗结直肠癌疗效的主要因素

Table 3 The main factors affecting therapeutic effect of oral nano formulations of TCM monomers on colorectal cancer

器官部位 Organ site	pH 范围 pH range	环境 Environment	转运时间 Transit time
口腔	6.6~7.1	唾液淀粉酶、溶菌酶等	5~60 s
胃	1.5~3.5	胃酸、胃蛋白酶等	1~2 h
小肠	6.0~7.4	胆汁酸、胰蛋白酶、胰肽酶、乳糖酶以及脂肪酶等	3~4 h
大肠	7.0~8.0	肠道菌群、水解酶以及无机盐离子等	5~60 s

此外,在新型药物活性成分的挖掘过程中,应当重视“老药新用”科学内涵对药物设计和开发的重要指导性。以黄连素为例,蒋建东院士团队在2004年首次发现其在调节血脂方面具有与他汀类完全不同的新机制,同时呈现出了非常可靠的安全性,开启了黄连素“老药新用”的前瞻性研究格局^[83]。随后,我国专家房静远教授团队在国际著名医学杂志《The Lancet》上撰文,称其团队在组织的一项基于891例近期诊断为腺瘤并进行腺瘤全切手术患者进行的多中心随机双盲对照试验中发现,黄连素能够有效预防结直肠癌的癌前病变直肠腺瘤的复发^[84],这一研究在很大程度上提高了黄连素抗结直肠癌的信服力,同时也充分证实了这一原创性天然成分作为新型候选药物的潜能。因此,在未来的研究中秉

在中药成分开发时应充分结合我国民族中药的长处,深入挖掘特色鲜明的中药新资源,以期推动开发具有原创性的新型天然药物。

中药单体成分虽然在抗结直肠癌方面显示出了显著优势,但这些化学结构大多具有一个共同的缺陷即水难溶性,严重阻碍了临床转化进程。近年来,基于纳米技术的新型递药策略持续为中药活性成分赋能,以期不断改善上述多种缺陷。然而,仍然需要深入考虑多种影响药物疗效的因素,如口服纳米制剂进入体内后可能受到pH值、部位成分环境以及转运时间等多种因素的影响(见表3)。此外,在基础研究中被证明有效的纳米中药到临床应用的过程中仍然具有极大不确定性,其主要原因可能归因于在细胞/动物模型层面进行的研究往往难以真实反映人体病理生理环境和作用机制。总体来说,发现中药单体成分并挖掘其作用机理,有助于在揭示中医药发挥独特抗肿瘤作用科学内涵的同时进一步优化治疗方案,这对于加强中药抗结直肠癌的研究具有重大的价值和现实意义。

持“老药新用”的科学理念,以临床需求为导向的药物开发思想将极大助推中药产品的二次开发。

中药及其复方是中医临床的主要用药形式,同时也是传统中医药理论整体观和辨证施治的具体体现。因此,对中药药效物质集群复杂网络效应调控机制的深度解析是中医药接轨国际化市场的关键环节。然而,目前绝大多数的中药单体活性成分虽然展示了良好的抗结直肠癌作用,但研究重点通常为新的信号通路或靶标的发现,而中药单体成分仅作为工具药使用,并未体现中医药思维且未能完全阐释中药的科学内涵。中药复方药效物质基础研究是中医药现代化研究的重点,因此,对单一成分机制阐明的同时也不应忽视对传统中医药理论背景下中药成分集群的系统研究。此外,利用分子生物学和药

理学等手段深入探讨中药成分抗结直肠癌时应注意体内生物分子网络的错综复杂,仅聚焦于上下游的因子变化,在中药成分多靶点的背景下难免具有一定的局限性。因此,未来可以在单体成分的研究基础上,由点及面,深入解析中药发挥药效的物质基础以及各成分之间的关系,实现基础研究与临床实践的深度融合,为保障中药成分治疗结直肠癌的有效性提供更为坚实的理论依据。

参考文献

- Patel SG, et al. The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7: 262-274.
- Sung H, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71: 209-249.
- Bray F, 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: 394-424.
- Sun Q, et al. Research progress in anti-colorectal cancer mechanism of berberine[J]. *Acta Pharm Sin (药学学报)*, 2022, 57: 343-352.
- Rothwell JA, et al. Metabolic signatures of healthy lifestyle patterns and colorectal cancer risk in a European cohort[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20: e1061-e1082.
- Chen EX, et al. Effect of combined immune checkpoint inhibition vs best supportive care alone in patients with advanced colorectal cancer: the Canadian cancer trials group co. 26 study[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6: 831-838.
- Hudita A, et al. Bioinspired silk fibroin nano-delivery systems protect against 5-FU induced gastrointestinal mucositis in a mouse model and display antitumor effects on HT-29 colorectal cancer cells *in vitro* [J]. *Nanotoxicol*, 2021, 15: 973-994.
- Georgiou A, et al. A phospho-proteomic study of cetuximab resistance in KRAS/NRAS/BRAFV600 wild-type colorectal cancer[J]. *Cell Oncol*, 2021, 44: 1197-1206.
- Sun Q, et al. Traditional Chinese medicine and colorectal cancer: implications for drug discovery[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 685002.
- Qiu J. China plans to modernize traditional medicine[J]. *Nature*, 2007, 446: 590-591.
- Sun Q, et al. Berberine suppresses colorectal cancer by regulation of Hedgehog signaling pathway activity and gut microbiota[J]. *Phytomedicine*, 2022, 103: 154227.
- Cao Q, et al. Coptisine suppresses tumor growth and progression by down-regulating MFG-E8 in colorectal cancer[J]. *RSC Adv*, 2018, 8: 30937-30945.
- Sui H, et al. Evodiamine suppresses ABCG2 mediated drug resistance by inhibiting p50/p65 NF- κ B pathway in colorectal cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2016, 117: 1471-1481.
- Ren H, et al. Matrine impedes colorectal cancer proliferation and migration by downregulating endoplasmic reticulum lipid raft associated protein 1 expression [J]. *Bioengineered*, 2022, 13: 9780-9791.
- Hu M, et al. Lycorine induces autophagy-associated apoptosis by targeting MEK2 and enhances vemurafenib activity in colorectal cancer[J]. *Aging*, 2020, 12: 138-155.
- Darband SG, et al. Quercetin attenuated oxidative DNA damage through NRF2 signaling pathway in rats with DMH induced colon carcinogenesis[J]. *Life Sci*, 2020, 253: 117584.
- Kang B, et al. Analysis and identification of active compounds from *Salviae miltiorrhizae radix* toxic to HCT-116 human colon cancer cells[J]. *Appl Sci-Basel*, 2020, 10: 1304.
- Wang Q, et al. Calycosin suppresses TGF- β -induced epithelial-to-mesenchymal transition and migration by upregulating BATF2 to target PAI-1 via the Wnt and PI3K/Akt signaling pathways in colorectal cancer cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38: 240.
- Yao Y, et al. Luteolin suppresses colorectal cancer cell metastasis via regulation of the miR-384/pleiotrophin axis[J]. *Oncol Rep*, 2019, 42: 131-141.
- Yang B, et al. Inhibiting EMT, stemness and cell cycle involved in baicalin-induced growth inhibition and apoptosis in colorectal cancer cells[J]. *J Cancer*, 11: 2303-2317.
- Lin H, et al. Mechanism of baicalin against inflammatory colorectal cancer based on Hedgehog signal pathway[J]. *Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发)*, 2023, 35: 1-9.
- Nasri NP, et al. A detailed image of rutin underlying intracellular signaling pathways in human SW480 colorectal cancer cells based on miRNAs-lncRNAs-mRNAs-TFs interactions [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 15570-15580.
- Tao S, et al. Effects of different molecular weight polysaccharides from *Dendrobium officinale* Kimura & Migo on human colorectal cancer and transcriptome analysis of differentially expressed genes[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 704486.
- Lee YC, et al. Isolation of anti-VEGF monoclonal antibodies with neutralizing effects from an *Astragalus*-induced immune antibody library [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 88: 107007.
- 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, 16:206.
- 26 Yue M, et al. Paeoniflorin inhibits cell growth and induces cell cycle arrest through inhibition of FoxM1 in colorectal cancer cells[J]. Cell Cycle, 2018, 17:240-249.
- 27 Qiu R, et al. Targeted delivery of 20(S)-ginsenoside Rg₃-based polypeptide nanoparticles to treat colon cancer[J]. Biomed Microdevices, 2019, 21:18.
- 28 Yan J, et al. Tubeimoside-I sensitizes colorectal cancer cells to chemotherapy by inducing ROS-mediated impaired autophagolysosomes accumulation [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38:353.
- 29 Chen C, et al. Research progress on gut microbiota in patients with gastric cancer, esophageal cancer, and small intestine cancer [J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2021, 105: 4415-4425.
- 30 Lin LT, et al. The fruits of *Paris polyphylla* inhibit colorectal cancer cell migration induced by *Fusobacterium nucleatum*-derived extracellular vesicles[J]. Molecules, 2021, 26:4081.
- 31 Yang Z, et al. The effects of curcumin on the biological behavior of colorectal cancer cells through the JAK/STAT3 and RAS/MAPK/NF- κ B pathways [J]. Invest Clin, 2022, 63:353-362.
- 32 Han W, et al. Curcumin regulates ERCC1 expression and enhances oxaliplatin sensitivity in resistant colorectal cancer cells through its effects on miR-409-3p[J]. Evid-based Complement Altern Med, 2020, 8394574.
- 33 Li X, et al. Lappaol F, an anticancer agent, inhibits YAP via transcriptional and post-translational regulation [J]. Pharm Biol, 2021, 59:619-628.
- 34 Choi JB, et al. Reactive oxygen species and p53 mediated activation of p38 and caspases is critically involved in kaempferol induced apoptosis in colorectal cancer cells[J]. J Agric Food Chem, 2018, 66:9960-9967.
- 35 Zeng Q, et al. Thymol isolated from *Thymus vulgaris* L. inhibits colorectal cancer cell growth and metastasis by suppressing the Wnt/ β -catenin pathway [J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14:2535-2547.
- 36 Dariya B, et al. Resveratrol binds and activates RKIP protein in colorectal cancer[J]. Amino acids, 2020, 52:1299-1306.
- 37 Qi H, et al. Shikonin induced apoptosis mediated by endoplasmic reticulum stress in colorectal cancer cells [J]. J Cancer, 2022, 13:243-252.
- 38 Zhang Y, et al. Emodin inhibits inflammation, carcinogenesis, and cancer progression in the AOM/DSS model of colitis-associated intestinal tumorigenesis [J]. Front Oncol, 2021, 10:564674.
- 39 Zhuang Y, et al. Rhein sensitizes human colorectal cancer cells to EGFR inhibitors by inhibiting STAT3 pathway [J]. OncoTargets Ther, 2019, 12:52815291.
- 40 Yuan M, et al. Andrographolide antagonizes TNF- α -induced IL-8 via inhibition of NADPH oxidase/ROS/NF- κ B and Src/MAPKs/AP-1 axis in human colorectal cancer HCT116 Cells [J]. J Agric Food Chem, 2018, 66:5139-5148.
- 41 Zhang D, et al. Atractylenolide III induces apoptosis by regulating the Bax/Bcl-2 signaling pathway in human colorectal cancer HCT-116 Cells in vitro and in vivo [J]. Anticancer Drugs, 2022, 33:30-47.
- 42 Li YX. The effect and mechanism of natural product wedelolactone inducing apoptosis of colorectal cancer cells by targeting β -catenin [D]. Shenyang: China Medical University (中国医科大学), 2022.
- 43 Yang MH, et al. Ginkgolide C promotes apoptosis and abrogates metastasis of colorectal carcinoma cells by targeting Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. IUBMB life, 2021, 73:12221234.
- 44 Viennois E, et al. Micheliolide, a new sesquiterpene lactone that inhibits intestinal inflammation and colitis-associated cancer [J]. Lab Invest, 2014, 94:950-965.
- 45 Zeng A, et al. Betulinic acid induces apoptosis and inhibits metastasis of human colorectal cancer cells *in vitro* and *in vivo* [J]. Bioorg Med Chem, 2019, 27:2546-2552.
- 46 Wu CE, et al. Cinnamaldehyde enhances apoptotic effect of oxaliplatin and reverses epithelial-mesenchymal transition and stemness in hypoxic colorectal cancer cells [J]. Exp Cell Res, 2019, 383:111500.
- 47 Azimi M, et al. Apoptosis induced by *Ziziphora tenuior* essential oil in human colorectal cancer cells [J]. BioMed Res Int, 2021, 5522964.
- 48 Hu JN, et al. Schisandra B, a representative lignan from *Schisandra chinensis*, improves cisplatin-induced toxicity: an *in vitro* study [J]. Phytother Res, 2023, 37:658-671.
- 49 Palmieri A, et al. Berberine and *Tinospora cordifolia* exert a potential anticancer effect on colon cancer cells by acting on specific pathways [J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2019, 33:2058738419855567.
- 50 Sun Q, et al. Evodiamine induces the apoptosis of colorectal cancer HCT-116 cells by the regulation of hedgehog signaling pathway [J]. Pharm Clin Chin Mater Med (中药药理与临床), 2022, 38:71-77.
- 51 Liu J, et al. Matrine triggers colon cancer cell apoptosis and G₀/G₁ cell cycle arrest via mediation of microRNA-22 [J]. Phytother Res, 2020, 34:1619-1628.

- 52 Wang X, et al. Oxymatrine inhibits the migration of human colorectal carcinoma RKO cells via inhibition of PAI-1 and the TGF-beta1/Smad signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37: 747-753.
- 53 Han B, et al. Coptisine-induced apoptosis in human colon cancer cells(HCT-116) is mediated by PI3K/Akt and mitochondrial-associated apoptotic pathway [J]. *Phytomedicine*, 2018, 48: 152-160.
- 54 Wu S, et al. Lycorine displays potent antitumor efficacy in colon carcinoma by targeting STAT3 [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 881.
- 55 Shaheer K, et al. Piperine sensitizes radiation-resistant cancer cells towards radiation and promotes intrinsic pathway of apoptosis [J]. *J Food Sci*, 2020, 85: 4070-4079.
- 56 Wang R, et al. Sophoridine inhibits human colorectal cancer progression via targeting MAPKAPK2 [J]. *Mol Cancer Res*, 2019, 17: 2469-2479.
- 57 Juan TK, et al. Tetrandrine suppresses adhesion, migration and invasion of human colon cancer SW620 cells via inhibition of nuclear factor-kappaB, matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 signaling pathways [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15: 7716-7724.
- 58 Auyeung KK, et al. Combined therapeutic effects of vinblastine and *Astragalus* saponins in human colon cancer cells and tumor xenograft via inhibition of tumor growth and proangiogenic factors [J]. *Nutr Cancer*, 2014, 66: 662-674.
- 59 Shi X, et al. Homoharringtonine suppresses LoVo cell growth by inhibiting EphB4 and the PI3K/AKT and MAPK/EKR1/2 signaling pathways [J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 136.
- 60 Darband SG, et al. Quercetin attenuated oxidative DNA damage through NRF2 signaling pathway in rats with DMH induced colon carcinogenesis [J]. *Life Sci*, 2020, 253: 117584.
- 61 Xue J, et al. Effects and mechanism of tanshinone II A in proliferation, apoptosis, and migration of human colon cancer cells [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 4793-4800.
- 62 Yao Y, et al. Luteolin suppresses colorectal cancer cell metastasis via regulation of the miR384/pleiotrophin axis [J]. *Oncol Rep*, 2019, 42: 131-141.
- 63 Chen X, et al. Anti-invasive effect and pharmacological mechanism of genistein against colorectal cancer [J]. *Biofactors*, 2020, 46: 620-628.
- 64 Yang B, et al. Inhibiting EMT, stemness and cell cycle involved in baicalin-induced growth inhibition and apoptosis in colorectal cancer cells [J]. *J Cancer*, 2020, 11: 2303-2317.
- 65 Zeng S, et al. Scutellarin ameliorates colitis-associated colorectal cancer by suppressing Wnt/ β -catenin signaling cascade [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 906: 174253.
- 66 Zhang J W, 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.
- 67 Dai G, et al. Ginsenoside Rb₂ inhibits epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer cells by suppressing TGF- β /Smad signaling [J]. *Phytomedicine*, 2019, 56: 126-135.
- 68 Cong Z, et al. Ginsenoside Rh₃ inhibits proliferation and induces apoptosis of colorectal cancer cells [J]. *Pharmacology*, 2020, 105: 329-338.
- 69 Zheng ZH, et al. LncRNA KCNQ1OT1 is a key factor in the reversal effect of curcumin on cisplatin resistance in the colorectal cancer cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 476: 2575-2585.
- 70 Wu H, et al. Kaempferol can reverse the 5-Fu resistance of colorectal cancer cells by inhibiting PKM2-mediated glycolysis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 3544.
- 71 Hassan HFH, et al. The chemopreventive effect of thymol against dimethylhydrazine and/or high fat diet-induced colon cancer in rats: relevance to NF- κ B [J]. *Life Sci*, 2021, 274: 119335.
- 72 Moreira H, et al. Celastrol and resveratrol modulate SIRT genes expression and exert anticancer activity in colon cancer cells and cancer stem-like cells [J]. *Cancers*, 2022, 14: 1372.
- 73 Liu LH, et al. Paeonol exerts antitumor activity against colorectal cancer cells by inducing G₀/G₁ phase arrest and cell apoptosis via inhibiting the Wnt/betacatenin signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 46: 675-684.
- 74 Liang W, et al. Shikonin induces ROS-based mitochondria-mediated apoptosis in colon cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 109094-109106.
- 75 Dai G, et al. Emodin suppresses growth and invasion of colorectal cancer cells by inhibiting VEGFR2 [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 859: 172525.
- 76 Zhang H, et al. Rhein suppresses colorectal cancer cell growth by inhibiting the mTOR pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. *Cancers*, 2021, 13: 2176.
- 77 Han GY, et al. Effect of parthenolide combined with 5-fluorouracil on autophagy in colorectal cancer cells [J]. *China J Pharm Eco(中国药物经济学)*, 2020, 15: 40-43.
- 78 Wu WY, et al. The regulation of costunolide on colorectal cancer cell proliferation, apoptosis, invasion and migration through PI3K/AKT signaling pathway [J]. *J Chin Med Mater(中药材)*, 2020, 43: 429-435.
- 79 Zhang L, et al. Ursolic acid suppresses the invasive potential of colorectal cancer cells by regulating the TGF-beta1/ZEB1/miR-200c signaling pathway [J]. *Oncol Lett*, 2019,

- 18;3274-3282.
- 80 Piet M, et al. Ursolic and oleanolic acids in combination therapy inhibit migration of colon cancer cells through down-regulation of the uPA/uPAR-dependent MMPs pathway [J]. Chem Biol Interact, 2022, 368:110202.
- 81 Su D, et al. Helicteric acid, oleanic acid, and betulinic acid, three triterpenes from *Helicteres angustifolia* L., inhibit proliferation and induce apoptosis in HT-29 colorectal cancer cells via suppressing NF- κ B and STAT3 signaling [J]. Evidence-based Complement Altern Med, 2017, 2017:5180707.
- 82 Bu H, et al. AMPK/mTOR/ULK1 axis-mediated pathway participates in apoptosis and autophagy induction by oridonin in colon cancer DLD-1 Cells [J]. OncoTargets Ther, 2022, 13:8533-8545.
- 83 Kong WJ, et al. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins [J]. Nat Med, 2004, 10:1344-1351.
- 84 Chen YX, et al. Berberine versus placebo for the prevention of recurrence of colorectal adenoma: a multicentre, double-blinded, randomised controlled study [J]. Lancet Gastroenterol, 2020, 5:267-275.
-
- (上接第 1568 页)
- 30 Han W, Deng X. Extraction of tea polyphenols and antioxidant activity by enzymatic and β -cyclodextrin combined with ultrasound [J]. J Xuzhou Institute of Technol; Nat Sci (徐州工程学院学报: 自科版), 2019, 34:34-42.
- 31 Xu L, Zhang D, Tong TT, et al. Assessment on antibacterial and whitening effect of tea (*Camellia sinensis*) flower extraction [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2018, 30:1287-1293.
- 32 Jia R, Cai D, Ge ST, et al. Antibacterial activity and mechanism of polyphenol extracts from adzuki bean seed coat against two pathogens [J]. Food Sci (食品科学), 2021, 42:64-71.
- 33 Shen W, Zhang YW. Optimization of extraction technology of polyphenols from leaves of *Lindera aggregata* and its antibacterial effect against *Staphylococcus aureus* [J]. J Food Safe Qual (食品安全质量检测学报), 2022, 13:1256-1263.
- 34 Wang JL, Qiu YX, Chen HW, et al. Inhibitive action of tea-polyphenols on some plant pathogenic fungi [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2008, 20:690-694.
- 35 Cai J, Ye R, Jia K, et al. Review on extraction and antibacterial activity of tea polyphenols [J]. Chem Reagents (化学试剂), 2020, 42:105-114.