

# 自噬-凋亡平衡调控在结直肠癌中的作用及中药干预研究进展

徐明瑶<sup>1</sup>, 谢胜<sup>2</sup>, 黎丽群<sup>2</sup>, 刘鑫<sup>1</sup>, 张晓宁<sup>1</sup>, 沈智文<sup>1</sup>, 杨成宁<sup>2\*</sup>

(1. 广西中医药大学 研究生学院, 南宁 530001;

2. 广西中医药大学 第一附属医院, 南宁 530001)

**[摘要]** 结直肠癌(CRC)是起源于结直肠黏膜上皮的消化系统恶性肿瘤,在进展到晚期之前通常是一种无症状的疾病。该病全球发病率居高不下,且呈年轻化趋势,严重威胁患者的健康与生命安全。该病病理机制尚未完全明确,与细胞自噬、凋亡和炎症反应等相关。自噬和凋亡同属于细胞程序性死亡,存在着复杂的交互调控,二者失衡与诸多疾病的发生、发展及预后密切相关。细胞自噬-凋亡失衡是CRC主要的病理基础,在CRC发病中起关键作用。一方面,自噬与凋亡互相协同,共同抑制CRC细胞生长;另一方面,自噬可以拮抗凋亡而促进CRC细胞生长。目前,临床治疗CRC的手段以手术联合放疗、化疗的综合治疗方案为主,可以在一定程度上控制CRC的进展,但不良反应较大、远期效果不佳。近年来,中医药在治疗CRC上取得了一定成效,发现众多中药单体可以通过调控自噬-凋亡平衡,促进CRC细胞死亡,从而阻断该病的进展。基于自噬-凋亡平衡调控细胞生命的进程,发现其蕴含着中医阴阳理论的变化规律,具有相似的理论内涵。中医药调控自噬-凋亡平衡参与CRC的各个阶段,已成为研究的前沿方向,但目前尚缺乏全面系统的阐述。基于此,该文总结了近年来的相关研究进行系统综述,主要介绍了中医阴阳理论与自噬-凋亡平衡的相关性,自噬-凋亡平衡在CRC的作用,黄酮类、萜类、苷类、酚类等不同类型的27个中药单体成分调控自噬-凋亡平衡治疗CRC的研究现状,发现中药单体通过调控自噬-凋亡平衡治疗CRC涉及微管相关蛋白1轻链3(LC3)、Beclin-1、B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)等分子靶点,蛋白激酶B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、活性氧(ROS)/c-Jun氨基末端激酶(JNK)等多条信号通路,起到平衡阴阳的作用,以期为CRC的治疗及新药研发提供一定的参考及思路。

**[关键词]** 结直肠癌(CRC); 自噬-凋亡平衡; 中药单体; 研究进展

**[中图分类号]** R2-0;R22;R2-031;R574.62;R735 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)23-0207-11

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20231592

**[网络出版地址]** <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20230210.1331.008>

**[网络出版日期]** 2023-02-10 15:17:55

## Role of Autophagy-apoptosis Balance in Colorectal Cancer and Traditional Chinese Medicine Intervention: A Review

XU Mingyao<sup>1</sup>, XIE Sheng<sup>2</sup>, LI Liqun<sup>2</sup>, LIU Xin<sup>1</sup>, ZHANG Xiaoning<sup>1</sup>, SHEN Zhiwen<sup>1</sup>, YANG Chengning<sup>2\*</sup>

(1. Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China;

2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China)

**[Abstract]** Colorectal cancer (CRC), a malignant tumor of the digestive system, originates from the colorectal mucosa epithelium and is usually asymptomatic until it progresses to an advanced stage. With high incidence around the globe and the increasingly younger patients, this disease poses a serious threat to the health and lives of the patients. Although the pathogenesis of this disease is not fully understood, it is generally believed that it is associated with autophagy, apoptosis, and inflammation. Autophagy and apoptosis as two types of

**[收稿日期]** 2022-10-30

**[基金项目]** 广西岐黄学者培养项目;广西壮族自治区中医药管理局课题(GXZY20210560);广西中医药大学校级课题(2021MS024);广西中医药大学B类“桂派中医药传承创新团队”(2021B001)

**[第一作者]** 徐明瑶,在读硕士,从事脾胃四时调五脏防治疾病的应用研究,E-mail:2431163978@qq.com

**[通信作者]** \* 杨成宁,硕士,副主任医师,从事中医药防治脾胃系统疾病的研究,E-mail:ychn1006@163.com

programmed cell death are subject to complex interactive regulation, and the imbalance between them is closely related to the occurrence, development, and prognosis of a variety of diseases. Studies have shown that autophagy-apoptosis balance plays a key role in CRC. On the one hand, autophagy and apoptosis coordinate with each other to inhibit CRC cell growth. On the other hand, autophagy can antagonize apoptosis to promote CRC cell growth. In clinical practice, surgery is often combined with radiotherapy and chemotherapy to treat CRC, which can control the progression of CRC to a certain extent but has serious adverse effects and poor long-term results. In recent years, traditional Chinese medicine (TCM) has been proved to be effective in the treatment of CRC. Studies have shown that numerous herbal active components can promote CRC cell death by regulating the autophagy-apoptosis balance, thereby blocking the progression of this disease. The process of autophagy-apoptosis balance in regulating cell activities has similar theoretical connotations with the Yin and Yang theory of TCM. Applying TCM in regulating autophagy-apoptosis balance at various stages of CRC has become a frontier, while the comprehensive elaboration remains to be conducted. By reviewing the relevant studies in recent years, this paper introduces the correlation between the Yin and Yang theory and the autophagy-apoptosis balance, the role of autophagy-apoptosis balance in CRC, and the research progress in the application of 27 Chinese herbal active components such as flavonoids, terpenoids, glycosides, and phenols capable of regulating autophagy-apoptosis balance in the treatment of CRC. The active components in Chinese medicines can recover the autophagy-apoptosis balance in CRC by acting on microtubule-associated protein 1 light chain 3(LC3), Beclin-1, and B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) to regulate multiple signaling pathways such as protein kinase B (Akt)/mammalian target of rapamycin (mTOR) and reactive oxygen species (ROS)/c-Jun N-terminal kinase (JNK), thus balancing Yin and Yang. This review aims to provide a reference for the treatment of CRC and the development of new drugs.

**[Keywords]** colorectal cancer (CRC); autophagy-apoptosis balance; active components in Chinese medicines; research progress

结直肠癌(CRC)是最常见的恶性肿瘤之一,具有转移快、侵袭性强等特点<sup>[1]</sup>。据2020年全球癌症数据计,CRC新增病例约190万,占全球癌症新增病例的10%,在所有癌症中排名第三<sup>[2]</sup>;全年新增死亡人数约为94万,占全球癌症死亡人数的9.4%,是癌症相关死亡的第二大常见原因<sup>[3]</sup>。西医治疗以手术、放化疗、新辅助化疗以及靶向治疗等综合治疗手段为主,但仍存在预后较差、复发率较高等局限性<sup>[4]</sup>。因此,需要探索更为精准的分子靶向治疗。自噬和凋亡是介导细胞存活和死亡的2个关键机制,在组织和机体新陈代谢、损伤修复中发挥重要作用<sup>[5]</sup>。研究表明,自噬与凋亡通过多种相关信号通路和因子调控自噬-凋亡平衡,二者失衡则导致CRC的发生发展<sup>[6]</sup>。因此,调控自噬-凋亡平衡对积极防治CRC具有重要意义。

中医学认为CRC属“肠积”“积聚”“癥瘕”等范畴,为本虚标实证<sup>[7]</sup>。其发病机制为外感邪毒、饮食失调、内伤七情、正气内虚或宿有旧疾等因素导致脏腑气血功能失常,引起湿毒瘀滞,流注大肠,日久成癌<sup>[8]</sup>。中医治疗以“扶正祛邪”为根本原则,针对

不同阶段采取理气化痰、燥湿健脾、解毒散结、滋阴养血、益气温阳等治法。

近年来,自噬-凋亡平衡与中医阴阳理论的相关性,备受研究者的关注。目前,通过调控自噬-凋亡平衡治疗CRC已成为热点研究方向,中药单体在治疗CRC的作用上脱颖而出,并逐渐显现出中医药的优势和前景。因此,深入研究中医药调控自噬-凋亡平衡,对于CRC的防治具有重要意义。然而,目前尚缺乏中药单体调控自噬-凋亡平衡治疗CRC全面的综述。故本文通过归纳总结中药单体调控自噬-凋亡平衡干预CRC的文献,以期为CRC的治疗提供新靶点。

## 1 自噬-凋亡平衡与CRC的关系

### 1.1 自噬-凋亡平衡的调控机制

细胞自噬和细胞凋亡是清除多余、受损或老化细胞的基本过程,在维持细胞稳态方面均发挥着重要作用,是维持机体正常生存必不可少的程序性死亡途径<sup>[9]</sup>。自噬和凋亡通常发生在同一个细胞内,在应激条件下,二者先后启动、相互作用,保持着自噬-凋亡动态平衡。自噬与凋亡之间既相互协同、相互促进,又相互拮

抗,这取决于细胞的类型、性质和刺激/应激的持续时间<sup>[10]</sup>。因此,自噬-凋亡平衡存在着复杂的交互调控,涉及多种共同的调控因子和信号转导通路,在组织和机体的新陈代谢、内环境稳态中发挥重要作用<sup>[11]</sup>。信号传导过程障碍会导致自噬-凋亡失衡,引起诸多疾病的发生和发展。基于此,本文总结了自噬-凋亡平衡的调控机制,以期为临床疾病的治疗提供新的思路。

细胞自噬和凋亡过程中的多种调控因子直接参与自噬-凋亡平衡。自噬相关基因(Atg)是自噬过程中不可或缺的关键因子。研究发现,抑制细胞中的Atg7蛋白的表达,会出现自噬通量受损,引起受损线粒体和活性氧(ROS)的积累,从而导致细胞凋亡<sup>[12]</sup>。研究表明,Atg12和Atg5复合物水平降低,能促进自噬转换为细胞凋亡<sup>[13]</sup>。在细胞凋亡过程中,钙蛋白酶切割的Atg5的N末端切割产物可从细胞质移动到线粒体,与B细胞淋巴瘤-xL(Bcl-xL)蛋白结合并促进细胞色素C释放和胱天蛋白酶(Caspase)活化,引起细胞自噬向凋亡的转化,以调节细胞自噬-凋亡平衡<sup>[14]</sup>。B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)是细胞凋亡的关键蛋白<sup>[15]</sup>。Bcl-2与Beclin-1结合可使Beclin-1与Ⅲ类磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)分离而抑制自噬反应<sup>[16]</sup>。在内质网应激(ERS)环境下,Bcl-2磷酸化会导致Beclin-1-Bcl-2复合物解离,从而诱导自噬激活,亦可促进其与Bcl-2相关X蛋白(Bax)/Bcl-2家族抗凋亡因子(Bad)结合而保护细胞免受凋亡,但长时间的应激环境将导致细胞凋亡途径的激活<sup>[17-18]</sup>。Caspases作为细胞凋亡过程中的执行者,其激活依赖自噬体的形成。泛素化Caspase-8可以通过p62的泛素结合域与p62结合,随后通过p62和微管相关蛋白1轻链3(LC3)之间的直接相互作用而被募集到自噬体。p62亦能通过激活Caspase-8,促进细胞凋亡,杀死细胞<sup>[19]</sup>。

自噬-凋亡平衡涉及(c-Jun氨基末端激酶)JNK、PI3K/蛋白激酶B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、p53等多条信号通路。JNK是丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)家族成员之一,属于进化上保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在各种条件下的细胞自噬和凋亡中发挥关键作用<sup>[20]</sup>。研究发现,ROS的积累触发JNK、Bcl-2和Beclin-1蛋白,激活ROS/JNK信号,抑制Bcl-2和Beclin-1的相互作用,促进细胞发生自噬,进而抑制凋亡<sup>[21]</sup>。PI3K/Akt/mTOR通路是一种主要的细胞内信号转导通路,参与调节细胞周期、细胞增殖、自噬、凋亡、代谢和血管生

成<sup>[22]</sup>。研究证实,抑制PI3K/Akt/mTOR通路,可诱导肿瘤细胞凋亡及自噬<sup>[23]</sup>。p53是公认的有效细胞凋亡诱导剂,也可刺激自噬反应的发生。研究表明,P53是自噬和凋亡的调节通路,可通过激活mTOR、热休克因子1(HSF1)、Sestrin $\frac{1}{2}$ 、Bax和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶A(NOXA)等因子,从而影响调节自噬和凋亡细胞途径的不同信号级联<sup>[24]</sup>。

**1.2 自噬-凋亡失衡在CRC中的作用** 自噬-凋亡平衡是介导细胞存活和死亡的2个关键机制,决定细胞的最终命运,在CRC发生发展中发挥关键作用<sup>[25]</sup>。细胞自噬和细胞凋亡通过一种复杂的相互关系联系在一起,维持自噬-凋亡平衡有利于拮抗CRC,二者失衡则会导致CRC的增殖和迁移。在CRC的各个阶段,自噬的启动会诱导凋亡激活,促进CRC细胞程序性死亡,进而抑制CRC的进程。有研究表明,通过下调CRC细胞HCT116中的膜联蛋白-A1(Anx-A1)蛋白,能够促进自噬介导的细胞凋亡发生,从而发挥其抗癌作用<sup>[26]</sup>。此外,抑制细胞凋亡也可阻断CRC细胞中的自噬,使用泛Caspase抑制剂z-VAD-fmk或通过敲除Caspase-2来抑制细胞凋亡,能够抑制HCT116细胞中的自噬<sup>[27]</sup>。随着CRC细胞的无限增殖,自噬被过度激活以提供大量能量来满足CRC细胞的生长,并通过降解促凋亡物质逃避凋亡。此时的凋亡不能对CRC细胞进行有效的清除,出现自噬-凋亡失衡,从而有利于CRC细胞存活<sup>[28]</sup>。研究发现,Atg7在CRC细胞HT29及SW480细胞中的表达水平上升,将Atg7敲低后导致磷脂酰乙醇胺的脂质化缺陷和LC3B易位进入细胞核,导致细胞自噬降低、细胞凋亡增加,进而抑制CRC细胞的增殖<sup>[29]</sup>。在CRC细胞中,自噬抑制剂通过抑制自噬,降低Akt抑制诱导的聚ADP-核糖聚合物(PAR)聚合物,升高p53蛋白水平,增强了细胞凋亡,恢复自噬-凋亡平衡,使CRC的发展受到遏止<sup>[30]</sup>。因此,维持自噬-凋亡平衡,能够抑制肿瘤细胞的增殖和迁移,从而有效拮抗CRC的进程。

## 2 中医阴阳理论与自噬-凋亡平衡的联系

阴阳概念起源于远古时期,经历自然、哲学阶段并逐渐应用到医学领域,是中医学的哲学基础,指导中医临床实践。“阴阳”最早见于《周易·系辞》:“阴阳之义配日月”。至秦汉时期,阴阳学说逐渐为中医所用,贯穿《黄帝内经》理论始终。《黄帝内经·素问·保命全形论》云:“人生有形,不离阴阳”,提示阴阳贯穿于人类生、长、老、亡整个生命过程中。《黄

帝内经·素问·阴阳应象大论》有言：“阴阳者，天地之道也，万物之纲纪，变化之父母，生杀之本始，神明之府也，治病必求其本”“阴在内，阳之守也；阳在外，阴之使也”；《黄帝内经·素问·生气通天论》曰：“阴平阳秘，精神乃治”，中医认为阴阳平衡是维持人体健康状态的根本，阴阳既相互对立、相互转化，也互根互用。《伤寒论·辨太阳病脉证并治》载：“阴阳自和者，必自愈”。但阴阳动态平衡遭到破坏，则会导致人体由生理状态进入疾病状态，甚至死亡。

自噬和凋亡参与细胞的生长、分化、死亡等生理过程<sup>[31]</sup>。自噬-凋亡平衡蕴含着中医“阴阳自和”“阴平阳秘”的内涵。自噬是维持细胞代谢和存活的基本过程，是一种促生存机制<sup>[31]</sup>，属“阳”。凋亡是细胞死亡的主要途径之一<sup>[25]</sup>，属“阴”。此外，自噬-凋亡之间的协同、促进、拮抗作用对应阴阳的互根互用、相互转化、阴阳对立作用，调控自噬-凋亡平衡，能保持“阴阳自和”“阴平阳秘”的状态。而自噬-凋亡失衡，则会导致病理状态的产生，形成“阴阳偏衰”或“阴阳偏盛”的结局，蕴含着中医阴阳失衡的内涵。

《诸病源候论》所言“积聚者，由阴阳不和”，CRC的根源在于正虚邪积引起阴阳失衡<sup>[32]</sup>，阴阳失衡的辨治应综合阴阳失调的内涵，以扶正祛邪、恢复机体协调阴阳的能力为根本治法<sup>[33]</sup>。故从中医理论发掘自噬-凋亡平衡相关机制应用于临床，对于疾病的防治有很好的应用前景。CRC与自噬-凋亡平衡密切相关，从中医“阴阳自和”角度出发，可认为CRC是自噬-凋亡失衡使“阴阳自和”状态被打破的结局，而调控CRC自噬-凋亡平衡是“阴阳自和”的过程。

### 3 中医药对自噬-凋亡平衡的调控作用

**3.1 黄酮类化合物** 黄芩素及去甲汉黄芩素是提取自黄芩的有效成分，具有抗氧化、抗癌、抗炎、镇痛等多种生物活性<sup>[34]</sup>。研究发现黄芩素<sup>[35]</sup>、去甲汉黄芩素<sup>[36]</sup>能有效增加CRC细胞中LC3 II、Caspase-3活性、降低Bcl-2蛋白的表达水平，表明黄芩素及去甲汉黄芩素具有通过触发细胞自噬、凋亡来抑制CRC细胞生长的潜力。半枝莲总黄酮是从唇形科黄芩属植物中提取的化合物，有抗肿瘤活性的作用。研究发现<sup>[37]</sup>，半枝莲总黄酮干预CRC细胞后，能显著上调细胞中活化(cleaved)-Caspase-3和Bax蛋白的表达，下调Bcl-2、磷酸化(p)-AMPK、p-UNC-51样激酶1(ULK1)、p-mTOR、LC3 I/II、sestrin2及转录激活因子4(ATF4)蛋白的表达，提示半枝莲总

黄酮可能通过ATF4/sestrin2途径抑制CRC细胞自噬，诱导细胞凋亡，来发挥抗肿瘤活性。槲皮素广泛存在于自然界，可有效抑制CRC的进展<sup>[38]</sup>。研究发现，SW480/5-氟尿嘧啶(5-FU)细胞经槲皮素干预后，细胞的凋亡率及自噬活性明显上升，LC3 II/I表达明显升高，P-糖蛋白(P-gp)、多药耐药蛋白1(MRP1)、三磷酸腺苷结合盒转运蛋白G2(ABCG2)、p62、p-Akt/Akt和p-mTOR/mTOR蛋白表达显著下降，揭示槲皮素可能通过抑制Akt/mTOR的磷酸化诱导细胞自噬和凋亡，逆转SW480/5-FU细胞的5-FU耐药性<sup>[39]</sup>。山柰酚亦是一种在自然界中广泛分布的天然黄酮类化合物，具有良好的抗癌活性，能抑制结肠癌、肺癌等多种恶性肿瘤的发生发展<sup>[40]</sup>。有研究证实，山柰酚能使RKO细胞凋亡率显著增高、细胞阻滞于G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期，细胞中Beclin-1蛋白表达水平上升，LC3 I/II、PI3K、p-Akt和p-mTOR蛋白表达显著降低，提示山柰酚可能通过下调PI3K/Akt/mTOR信号通路诱导RKO细胞自噬及凋亡，抑制CRC细胞增殖<sup>[41]</sup>。藤黄酸是从中药藤黄中分离出来的一种单体，具有抗肿瘤、抗炎症等药理作用<sup>[42]</sup>。研究发现，经藤黄酸处理后，Caco2细胞中cleaved-Caspase-3、cleaved-Caspase-9、Beclin-1、LC3 II/I水平显著升高， $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)、c-核蛋白类基因(c-Myc)水平显著降低，并呈显著的浓度依赖性<sup>[43]</sup>。Wnt/ $\beta$ -catenin激活剂LiCl处理藤黄酸条件下Caco2细胞，可逆转上述蛋白的表达水平，揭示藤黄酸通过抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路进而诱导CRC细胞凋亡和自噬。橘皮素是一种存在于柑橘植物果皮中的多甲氧基黄酮化合物，对各种恶性肿瘤有抗癌作用<sup>[44]</sup>。DEY等<sup>[45]</sup>通过将一种化合物橘皮苷和5-FU联合使用作用于HCT116细胞，通过增加内源性ROS生成，从而通过下调自噬反应，依次触发DNA损伤反应，激活凋亡途径，逆转HCT116细胞对5-FU的抗性，并有效控制CRC细胞的生长和发展。以上证据揭示了黄芩素、去甲汉黄芩素、半枝莲总黄酮、槲皮素、山柰酚、藤黄酸、橘皮素等黄酮类化合物通过调控CRC细胞自噬与凋亡，维持自噬-凋亡动态平衡，发挥良好的抗CRC作用。

**3.2 萜类化合物**  $\beta$ -榄香烯是一种从莪术中提取的有效抗癌成分。研究发现， $\beta$ -榄香烯可上调CRC细胞中ROS、cleaved-Caspase-3、cleaved-Caspase-9、cleaved-PAR和LC3B蛋白表达的水平，促进AMPK磷酸化并抑制mTOR磷酸化，表明该成分通过调节ROS/AMPK/mTOR通路诱导CRC细胞凋亡和自

噬,有效拮抗CRC<sup>[46]</sup>。冬凌草胺是一种从中草药冬凌草中分离出来的对映贝壳杉二萜类化合物,具有抑制不同类型癌症(如肝癌、CRC和乳腺癌)生长和转移的作用<sup>[47]</sup>。研究发现,冬凌草胺处理结肠癌DLD-1细胞后,细胞中AMPK mRNA、p-AMPK蛋白的表达水平上升,mTOR、ULK1 mRNA、p-ULK1和p-mTOR蛋白的表达水平降低。为了进一步验证该途径,使用AMPK siRNA处理DLD-1细胞,发现了p-AMPK、LC3 II、切割聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)和Caspase-3的表达水平降低,而p-mTOR和LC3 I的表达水平升高,证明冬凌草胺通过调节AMPK/mTOR/ULK1信号通路促进结肠癌DLD-1细胞的自噬和凋亡,进而遏止结肠癌的进程<sup>[48]</sup>。广藿香酮是一种提取自广藿香的倍半萜类化合物,具有抗菌、抗炎、抗氧化及抑制肿瘤细胞生长等多种药理作用<sup>[49]</sup>。研究发现,广藿香酮能够上调HCT116细胞中LC3 II、cleaved-Caspase-7和Caspase-3蛋白的表达,降低Akt/mTOR的磷酸化,提示广藿香酮可能通过PI3K/Akt/mTOR轴的自噬和凋亡显示出抗结直肠肿瘤作用<sup>[50]</sup>。去甲泽拉木醛是一种从雷公藤中提取的具有药理活性的三萜单体,在多种癌细胞类型中发挥抗肿瘤作用<sup>[51]</sup>。研究发现,去甲泽拉木醛能显著上调CRC细胞中cleaved-Caspase-8、cleaved-Caspase-3、PARP、p6及LC3蛋白的表达水平,表明该成分可通过破坏CRC细胞的自噬通量、诱导细胞凋亡,促进细胞死亡而发挥抗肿瘤作用<sup>[52]</sup>。丹参酮II<sub>A</sub>是从丹参中提取出来的主要有效成分,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等活性<sup>[53]</sup>。研究发现,丹参酮II<sub>A</sub>处理SW480细胞后,发现细胞中LC3 II/I、Bax、cleaved-Caspase-3蛋白的表达升高,ROS、甘氨酸(Gly)、(p)-JNK含量增加,p62、Bcl-2蛋白的表达降低<sup>[54]</sup>。使用ROS抑制剂NAC可阻断了由丹参酮II<sub>A</sub>在CRC细胞中引起的JNK磷酸化,并对CRC细胞自噬与凋亡的产生产生了抑制。这一结果在体内实验同样得以证实,揭示了丹参酮II<sub>A</sub>通过激活ROS/JNK信号通路诱导自噬和凋亡,从而抑制CRC的进展。以上证据提示, $\beta$ -榄香烯、冬凌草胺、广藿香酮、去甲泽拉木醛、丹参酮II<sub>A</sub>等萜类化合物拮抗CRC的作用机制,主要是通过维持自噬-凋亡动态平衡,促进癌细胞死亡发挥作用。

**3.3 苷类化合物** 菝葜皂苷元是一种提取自菝葜的有效成分,具有抗炎、抗癌和神经保护活性等药理作用<sup>[55]</sup>。研究发现,菝葜皂苷元能显著上调HT29细胞中Caspase-3、Caspase-9、Beclin-1及LC3B

蛋白表达水平,表明菝葜皂苷元通过诱导细胞凋亡和细胞自噬,抑制CRC细胞增殖<sup>[56]</sup>。人参皂苷Rh<sub>4</sub>是一种从人参属科植物中提取的稀有皂苷,具有免疫调节,抗炎和抗肿瘤等生物学特性<sup>[57]</sup>。研究表明,Rh<sub>4</sub>处理导致Caco2和HCT116细胞中Bax、LC3 II、Beclin-1、Atg7、JNK及p53蛋白的表达水平上升,ROS含量升高,细胞色素C的表达水平下调<sup>[58]</sup>。使用ROS清除剂、JNK和p53抑制剂可显著减弱Rh<sub>4</sub>诱导的细胞凋亡和自噬,证明了Rh<sub>4</sub>通过激活ROS/JNK/p53途径触发凋亡和自噬,有效拮抗CRC。地榆皂苷II是中药地榆的主要活性成分之一,对消化道癌症具有潜在的治疗作用<sup>[59]</sup>。研究发现<sup>[31]</sup>,地榆皂苷II能够显著提高CRC细胞中LC3 II、Atg5、Atg7、cleaved-Caspase-3的表达水平,降低Bcl-2蛋白的表达水平,提示该成分能通过激活细胞自噬与凋亡,对CRC细胞发挥显著的抗癌活性。梓醇是一种从中药熟地黄中提取的环烯醚萜类化合物,具有抗炎和抗氧化作用<sup>[60]</sup>。研究发现,梓醇显著上调HT29和HCT116细胞中miR-34a、Bax、细胞色素C的表达水平,下调沉默信息调节因子2相关酶1(SIRT1)、Beclin-1、LC3 II和Bcl-2蛋白的表达水平,提示梓醇可能通过miR-34a/SIRT1轴实现对细胞自噬的抑制和细胞凋亡的诱导,进而促进CRC死亡<sup>[61]</sup>。甘草甜素三萜是提取自甘草的三萜皂苷类化合物,具有抗炎、免疫调节、抗溃疡和抗过敏活性<sup>[62]</sup>。ZHANG等<sup>[63]</sup>通过使用甘草甜素三萜干预CRC细胞,发现细胞中Bax、Beclin-1、LC3B I和LC3B II蛋白的表达水平上升,Bcl-2蛋白的表达水平降低,表明甘草甜素可通过诱导细胞自噬及凋亡,从而对CRC细胞发挥抗癌作用。以上证据表明,菝葜皂苷元、人参皂苷Rh<sub>4</sub>、地榆皂苷II、梓醇、甘草甜素三萜等植物苷类成分可通过调控自噬-凋亡动态平衡,有效拮抗CRC的病理过程,提供了基础科学证据证明苷类成分显示出作为抗癌剂的巨大潜力。

**3.4 酚类化合物** 姜黄素是姜黄根茎中的有效成分,对CRC、胰腺癌、乳腺癌等恶性肿瘤均具有较好的抗癌作用<sup>[64]</sup>。研究发现,姜黄素干预可显著提高CRC细胞HCT116的凋亡水平,上调p62的表达水平,降低LC3B、miR-21-3p与miR-21-5p的表达水平<sup>[65-66]</sup>。敲低miR-21-3p、miR-21-5p后,HCT116细胞中的Atg10、凋亡蛋白酶激活因子1(APAF1)蛋白表达量上升,提示姜黄素通过调控miRNA-21表达,促进细胞自噬和凋亡,抑制HCT116细胞的生

长。安石榴苷是一种提取自石榴皮的多酚化合物,具有抗氧化和抗炎作用<sup>[67]</sup>。研究表明,安石榴苷能够显著降低HCT116细胞中Anx-A1的表达水平,下调肿瘤坏死因子受体I(TNFR1)/肿瘤坏死因子受体超家族1A(TNFRSF1A)、热休克蛋白70(HSP70)、Bax、p53、Bcl-2、Smac/DIABLO、p21及p27蛋白的表达水平,证实了安石榴苷通过下调HCT116细胞中的Anx-A1蛋白来调节凋亡-自噬开关,从而发挥其抗癌作用<sup>[25]</sup>。红景天苷是中药红景天的主要活性成分,具有抗缺氧、抗衰老、抗癌、抗炎及抗氧化等多种作用<sup>[68]</sup>。闫圣玉等<sup>[69]</sup>通过使用红景天苷干预HT29细胞,发现凋亡细胞数增加,细胞中LC3蛋白表达上升,p-P13K、p-Akt、p-mTOR蛋白表达降低,提示红景天苷通过抑制PI3K/Akt/mTOR通路,激活HT-29细胞自噬反应,促进细胞凋亡,从而拮抗CRC。6-姜烯酚提取自中药生姜,具有抗癌、抗氧化及抗炎等多种药理作用<sup>[70]</sup>。WOŹNIAK等<sup>[71]</sup>将SW480癌细胞系在缺氧和无血糖条件下培养,经6-姜烯酚干预后,SW480细胞中Bax、Bcl-2、Caspase-3、LC3 I/II、Beclin-1、Atg-7蛋白的表达水平上升,表明6-姜烯酚通过增加缺氧/无血糖条件下结肠癌细胞的凋亡和自噬来发挥抗癌作用。以上证据揭示了,姜黄素、安石榴苷、红景天苷、6-姜烯酚等酚类化合物通过诱导细胞自噬和凋亡,促进癌细胞死亡,发挥良好的抗CRC作用。

**3.5 其他类化合物** 小檗碱是从中药黄连中提取的生物碱类化合物,具有抗氧化、抗肿瘤、调节血糖等多种药理学作用<sup>[72]</sup>。研究发现,小檗碱干预CRC细胞HCT-15后,细胞中p38磷酸化增多,Atg5、LC3、Caspase-3、Bax蛋白的表达增加,Bcl-2、细胞凋亡抑制因子(Survivin)蛋白的表达减少<sup>[73]</sup>。用SB203580处理HCT-15细胞,发现p38磷酸化水平降低,明显阻滞小檗碱诱导的细胞自噬和凋亡,提示小檗碱主要通过激活p38信号通路促进肿瘤细胞自噬和凋亡,有效遏止CRC进展。五味子素A是从五味子中分离的木脂素类化合物,具有抗炎、抗癌、保肝、抗氧化等作用<sup>[74]</sup>。杨宁波等<sup>[75]</sup>研究发现,经五味子素A干预MCA38细胞后,可呈剂量依赖性地使细胞活性降低,下调细胞中低氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )、趋化因子受体4(CXCR4)mRNA的表达水平,增加细胞凋亡率、自噬体及溶酶体的数目。进一步体内实验发现,五味子素A干预可使小鼠肿瘤组织体积明显变小、出现组织坏死,肿瘤细胞明

显减少。以上证据表明,五味子素A可能通过抑制HIF-1 $\alpha$ /CXCR4信号通路,诱导MCA38细胞的凋亡和保护性自噬,进而抑制CRC细胞和组织的生长,有效拮抗CRC。蛇床子素是从蛇床子中提取的香豆素类化合物,具有抗菌、抗肿瘤和抗炎特性<sup>[76]</sup>。研究发现,蛇床子素干预可显著上调HT-29细胞系中的Bax、cleaved-Caspase-3、LC3 II/I、p-蛋白激酶R样内质网激酶(PERK)/PERK、p-真核细胞起始因子2 $\alpha$ (eIF2 $\alpha$ )/eIF2 $\alpha$ 和增强子结合蛋白同源蛋白(CHOP)蛋白的表达水平,Bcl-2、p62蛋白表达水平显著降低<sup>[77]</sup>。进一步实验发现,通过4-PBA阻断ERS减弱了蛇床子素诱导的细胞凋亡和自噬,证实了蛇床子素诱导的ERS在HT-29细胞凋亡和自噬之间的串扰中起重要作用。紫草素是一种从紫草根中提取的萘醌类化合物,在各种类型的癌细胞中显示出有效的抗癌活性<sup>[78]</sup>。研究发现,紫草素能够增加CRC细胞中的ROS、p62、LC3、细胞色素C和Bax的表达水平,提示紫草素可以通过抑制肿瘤细胞的自噬通量来诱导CRC细胞的ROS积累和凋亡<sup>[79]</sup>。灵芝多糖是提取自灵芝的多糖类化合物,具有抗癌和免疫调节作用<sup>[80]</sup>。研究发现,灵芝多糖干预CRC细胞后,细胞凋亡指数提高,显著上调p62、LC3 II蛋白的表达,增加MAPK/ERK的磷酸化,抑制mTOR和AMPK $\alpha$ 的磷酸化,揭示灵芝多糖通过激活MAPK/ERK通路,破坏自噬通量,诱导CRC细胞凋亡<sup>[81]</sup>。异土木香内酯(IATL)是一种天然存在于天竺葵根部的倍半萜内酯,对多种癌细胞具有细胞毒性作用<sup>[82]</sup>。研究发现,IATL显著提高了CRC细胞中cleaved-Parp、LC3B II蛋白的表达水平,降低了Bcl-xL、Bcl-2、p-Akt、p-mTOR和p-p70核糖体蛋白S6激酶(p-p70S6K)蛋白的表达水平,表明其机制可能是通过抑制Akt/mTOR信号传导,诱导细胞自噬和凋亡而发挥作用<sup>[83]</sup>。以上证据提示,小檗碱、五味子素A、蛇床子素、紫草素、灵芝多糖、异土木香内酯等多种类型的化合物,可以通过不同的信号通路调节细胞自噬和细胞凋亡以维持自噬-凋亡动态平衡,有效遏止CRC的进展。

综上所述,黄酮类、萜类、苷类、酚类及其他类等各种类型的化合物,通过调控不同的信号通路及靶点,维持自噬-凋亡动态平衡,发挥出较显著的抗癌作用,进而有效拮抗CRC的病理进程,为中药单体治疗CRC的研究进展,提供了新的认识。具体见表1。

表1 中药单体调控自噬-凋亡平衡治疗CRC的作用机制

Table 1 Mechanism of traditional Chinese medicine monomer regulating autophagy-apoptosis balance in treatment of CRC

分类	中药单体	中药	功效	模型	分子靶点	作用机制	参考文献
黄酮类	黄芩素	黄芩	清热解毒	CRC细胞	LC3 II、Caspase-3 ↑; Bcl-2 ↓	触发细胞凋亡、自噬	[35]
	去甲汉黄芩素	黄芩	清热解毒	CRC细胞	LC3 II、Caspase-3 ↑; Bcl-2 ↓	触发细胞凋亡、自噬	[36]
	半枝莲总黄酮	黄芩 属植物	清热解毒	CRC细胞	cleaved-Caspase-3、Bax ↑; Bcl-2、p-AMPK、 p-ULK1、p-mTOR、LC3 I/II、sestrin2、ATF4、 ATF4/sestrin2 ↓	通过ATF4/sestrin2途径诱导 CRC细胞凋亡、抑制自噬	[37]
	槲皮素	黄连	清热解毒	CRC细胞	LC3 II/I ↑; P-gp、MRP1、ABCG2、p62、 p-Akt/Akt、p-mTOR/mTOR ↓	通过抑制Akt/mTOR的磷酸化 诱导细胞自噬和凋亡	[39]
	山柰酚	银杏、 高良姜等	-	CRC细胞	Beclin-1 ↑; LC3 I/II、PI3K、p-Akt、 p-mTOR ↓	通过下调PI3K/Akt/mTOR信号 通路诱导RKO细胞自噬及凋亡	[41]
藤黄酸	藤黄	解毒消肿	CRC细胞	cleaved-Caspase-3、cleaved-Caspase-9、 Beclin-1、LC3 II/I ↑; β-catenin、c-Myc ↓	通过抑制Wnt/β-catenin信号通 路诱导CRC细胞凋亡和自噬	[43]	
橘皮素	橘皮	理气健脾	CRC细胞	ROS、Caspase-9、cleaved-parp-1、p-JNK、 p21 ↑; 硫氧还蛋白(TRX)、Beclin-1、LC3 II/I、 溶酶体相关膜蛋白-1(LAMP-1)、Bcl-2 ↓	诱导CRC细胞凋亡、抑制自噬	[45]	
萜类	β-榄香烯	莪术	破血行气	CRC细胞	cleaved-Caspase-3、cleaved-Caspase-9、 cleaved-PARP、LC3B、ROS、AMPK磷酸化 ↑; mTOR磷酸化 ↓	通过调节ROS/AMPK/mTOR通 路诱导CRC细胞凋亡和自噬	[46]
	冬凌草胺	冬凌草	清热解毒	CRC细胞	AMPK mRNA、p-AMPK ↑, mTOR、ULK1 mRNA、p-ULK1、p-mTOR ↓	通过调节AMPK/mTOR/ULK1 通路促进DLD-1细胞自噬和凋亡	[48]
	广藿香酮	广藿香	行气化湿	CRC细胞	LC3 II、cleaved-Caspase-7、Caspase-3 ↑; Akt/mTOR磷酸化 ↓	通过触发PI3K/Akt/mTOR轴的 自噬和细胞凋亡	[50]
	去甲泽拉木醛	雷公藤	祛风除湿	CRC细胞	cleaved-Caspase-8、cleaved-Caspase-3、 PARP、p6、LC3 ↑	破坏CRC细胞的自噬通量,诱 导细胞凋亡	[52]
丹参酮II <sub>A</sub>	丹参	活血祛瘀	CRC细 胞、小鼠	LC3 II/I、Bax、cleaved-Caspase-3、ROS、 Gly、(p)-JNK ↑; p62、Bcl-2 ↓	通过ROS/JNK信号通路诱导自 噬和凋亡	[54]	
苷类	菝葜皂苷元	菝葜	祛风除湿	CRC细胞	Caspase-3、Caspase-9、Beclin-1、LC3B ↑	诱导细胞凋亡和细胞自噬	[56]
	人参皂苷Rh <sub>4</sub>	人参	补气养血	CRC细胞	Bax、LC3 II、Beclin-1、Atg7、JNK、p53、 ROS ↑; 细胞色素C ↓	通过激活ROS/JNK/p53途径触 发凋亡和自噬	[58]
	地榆皂苷II	地榆	凉血活血	CRC细胞	LC3 II、Atg5/7、cleaved-Caspase-3 ↑; Bcl-2 ↓	激活细胞自噬与凋亡	[31]
	梓醇	熟地黄	补血滋阴	CRC细胞	miR-34a、Bax、细胞色素C ↑; SIRT1、 Beclin-1、LC3 II、Bcl-2 ↓	通过miR-34a/SIRT1轴抑制自 噬、诱导凋亡	[61]
	甘草甜素三萜	甘草	益气健脾	CRC细胞	Bax、Beclin-1、LC3B I、LC3B II ↑; Bcl-2 ↓	诱导细胞自噬及凋亡	[63]
酚类	姜黄素	姜黄	行气活血	CRC细胞	p62 ↑; LC3B、miR-21-3p、miR-21-5p ↓	通过调控microRNA-21,促进自 噬和凋亡	[65-66]
	石榴苷	石榴皮	涩肠止泻	CRC细胞	Anx-A1、TNFR1/TNFRSF1A、HSP70、Bax、 p53、Bcl-2、Smac/DIABLO、p21、p27 ↓	通过下调Anx-A1蛋白来调节凋 亡-自噬开关	[25]
	红景天苷	红景天	益气活血	CRC细胞	LC3 ↑; p-P13K、p-Akt、p-mTOR ↓	通过抑制PI3K/Akt/mTOR通 路,激活自噬反应,促进细胞凋亡	[69]
	6-姜烯酚	生姜	解表散寒	CRC细胞	Bax、Bcl-2、Caspase-3、LC3 I/II、Beclin-1、 Atg-7 ↑	增强细胞自噬及凋亡	[71]
生物碱类	小檗碱	黄连	清热解毒	CRC细胞	p38磷酸化、Atg5、LC3、Caspase-3、Bax ↑; Bcl-2、Survivin ↓	通过激活p38信号通路促进细 胞自噬和凋亡	[73]
木脂素类	五味子素A	五味子	收敛固涩	CRC细胞	凋亡率、自噬体、溶酶体数目 ↑; HIF-1α、 CXCR4 mRNA ↓	通过抑制HIF-1α/CXCR4信号 通路诱导凋亡和自噬	[75]
香豆素类	蛇床子素	蛇床子	燥湿祛风	CRC细胞	Bax、cleaved-Caspase-3、LC3 II/I、p-PERK/ PERK、p-eIF2α/eIF2α、CHOP ↑; Bcl-2、p62 ↓	通过ERS诱导细胞自噬及凋亡	[76]
萜醌类	紫草素	紫草	清热凉血	CRC细胞	ROS、p62、LC3、细胞色素C、Bax ↑	抑制细胞的自噬通量来诱导 CRC细胞的ROS累积和凋亡	[79]

续表1

分类	中药单体	中药	功效	模型	分子靶点	作用机制	参考文献
多糖类	灵芝多糖	灵芝	益气安神	CRC细胞	p62、LC3 II、MAPK/ERK的磷酸化↑； mTOR及AMPKα磷酸化↓	通过激活MAPK/ERK破坏自噬 通量,诱导细胞凋亡	[81]
内酯类	倍半萜 异土木香内酯	天竺葵	清热镇惊	CRC细胞	cleaved-parp、LC3B II↑；Bcl-xL、Bcl-2、 p-Akt、p-mTOR、p-p70S6↓	通过抑制Akt/mTOR信号通路 诱导细胞自噬和凋亡	[83]

注:↑.上调;↓.下调

#### 4 总结与展望

综上所述,自噬-凋亡平衡是通过调控细胞的存活和死亡从而维持机体内环境稳态、促进新陈代谢的过程,蕴含着中医“阴阳自和”“阴平阳秘”的内涵。自噬-凋亡平衡与CRC密切相关。多种研究证实调控自噬-凋亡平衡能促进CRC死亡,有效抑制CRC的进展。中医药以自噬-凋亡平衡调控为切入点干预CRC的发生发展,具有较好的疗效。目前已证实中药单体通过调控自噬-凋亡平衡能有效拮抗CRC。中药具有扶正祛邪、调和阴阳的作用。中药作为中医治疗疾病的一个载体,能够通过调控自噬-凋亡平衡中的相关因子及信号通路达到抑制CRC发展的效果,再次验证了中医阴阳平衡理论。本文主要对近几年关于中药单体调控自噬-凋亡平衡治疗CRC的研究进行了总结与分析。本文共计收录了27个中药单体成分,主要集中在黄酮类、萜类、苷类、酚类等不同类型化合物;以清热、行气、活血、补益类中药运用频次较高;分子靶点主要集中于LC3、Beclin-1、Bcl-2、Bax、Caspase-3、Caspase-9等相关靶点;涉及Akt/mTOR、ROS/JNK、ATF4/sestrin2、Wnt/ $\beta$ -catenin、miR-34a/SIRT1、p38、HIF-1 $\alpha$ /CXCR4 MAPK/ERK等信号通路,其中以Akt/mTOR和ROS/JNK通路为主。中药单体在CRC的治疗上标本兼顾、扶正祛邪、平衡阴阳,存在一定优势环节,将为治疗CRC寻找新策略提供重要依据。

大量证据表明自噬-凋亡平衡的调控存在一些共同的因子及信号通路,但是二者之间的交叉调控机制以及二者的关系、转化如何变化仍有待进一步发掘和阐明。值得注意的是,同一中药单体在CRC的不用阶段作用可能不同,因此需要注意中药单体的作用是否随着CRC进展发生变化。中药单体调控自噬-凋亡平衡治疗CRC在体外实验取得了一定的效果,但临床实验研究较少,缺乏可靠的临床理论依据。因此开展更多的中药单体调控自噬-凋亡平衡治疗CRC的临床实验研究,以寻求治疗CRC更加可靠的循证依据,为临床转化与新药开发奠定基础。综上,中医药对调控自噬-凋亡平衡治疗

CRC研究虽仍存在一定的问題,但相信随着研究的进一步完善,中医药对自噬-凋亡平衡的调控有望为CRC的潜在治疗及新药开发提供新的思路。

#### [参考文献]

- [1] 李冰,周平红. 炎性小体在结直肠肿瘤中的研究进展[J]. 复旦学报:医学版,2019,46(5):676-680,686.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, 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(3):209-249.
- [3] SIEGEL R L, MILLER K D, GODING SAUER A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(3):145-164.
- [4] LUO L, MA Y, ZHENG Y, et al. Application progress of organoids in colorectal cancer[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10:815067.
- [5] D'ARCY M S. Cell death: A review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy[J]. Cell Biol Int, 2019, 43(6):582-592.
- [6] QIAN H R, SHI Z Q, ZHU H P, et al. Interplay between apoptosis and autophagy in colorectal cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(37):62759-62768.
- [7] 陈中建,苟菲,张天锋. 复方斑蝥注射液辅助结直肠癌根治术治疗结直肠癌的效果及安全性分析[J]. 中华中医药学刊,2019,37(7):1718-1720.
- [8] 伍谨林,杨柱,龙奉玺,等. 基于网络药理学研究白头翁汤治疗结直肠癌的作用机制[J]. 中成药,2021,43(11):3206-3215.
- [9] PRERNA K, DUBEY V K. Beclin1-mediated interplay between autophagy and apoptosis: New understanding[J]. Int J Biol Macromol, 2022, 204:258-273.
- [10] ATHAMNEH K, ALNEYADI A, ALSAMRI H, et al. *Origanum majorana* essential oil triggers p38 MAPK-mediated protective autophagy, apoptosis, and caspase-dependent cleavage of P70S6K in colorectal cancer cells[J]. Biomolecules, 2020, 10(3):412.
- [11] CHEN Y, ZHANG W, GUO X, et al. The crosstalk between autophagy and apoptosis was mediated by phosphorylation of Bcl-2 and beclin1 in benzene-induced

- hematotoxicity[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(10):772.
- [12] VERA-RAMIREZ L, VODNALA S K, NINI R, et al. Autophagy promotes the survival of dormant breast cancer cells and metastatic tumour recurrence[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):1944.
- [13] LI Y B, YANG T, WANG J X, et al. The steroid hormone 20-hydroxyecdysone regulates the conjugation of autophagy-related proteins 12 and 5 in a concentration and time-dependent manner to promote insect midgut programmed cell death [J]. *Front Endocrinol(Lausanne)*, 2018, 9:28.
- [14] YOUSEFI S, PEROZZO R, SCHMID I, et al. Calpain-mediated cleavage of Atg5 switches autophagy to apoptosis[J]. *Nat Cell Biol*, 2006, 8(10):1124-1132.
- [15] 于颖, 龙聪. 动脉粥样硬化中自噬与凋亡相互作用的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2022, 43(5):454-458.
- [16] WEN J, MAI Z, ZHAO M, et al. Full anti-apoptotic function of Bcl-XL complexed with Beclin-1 verified by live-cell FRET assays [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 511(3):700-704.
- [17] WANG Y, YEN F S, ZHU X G, et al. SLC25A39 is necessary for mitochondrial glutathione import in mammalian cells [J]. *Nature*, 2021, 599(7883):136-140.
- [18] LIU J, LIU W, LU Y, et al. Piperlongumine restores the balance of autophagy and apoptosis by increasing Bcl2 phosphorylation in rotenone-induced Parkinson disease models[J]. *Autophagy*, 2018, 14(5):845-861.
- [19] BOOTH L A, ROBERTS J L, DENT P. The role of cell signaling in the crosstalk between autophagy and apoptosis in the regulation of tumor cell survival in response to sorafenib and neratinib [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 66:129-139.
- [20] XU C, CHEN S, XU M, et al. Cadmium impairs autophagy leading to apoptosis by  $Ca^{2+}$ -dependent activation of JNK signaling pathway in neuronal cells [J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(8):2033-2045.
- [21] CHEN Y, LI P, PENG Y, et al. Protective autophagy attenuates soft substrate-induced apoptosis through ROS/JNK signaling pathway in breast cancer cells[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 172:590-603.
- [22] SUN E J, WANKELL M, PALAMUTHUSINGAM P, et al. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in hepatocellular carcinoma [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(11):1639.
- [23] ZHOU L, LI S, SUN J. Ginkgolic acid induces apoptosis and autophagy of endometrial carcinoma cells via inhibiting PI3K/Akt/mTOR pathway *in vivo* and *in vitro*[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2021, 40(12):2156-2164.
- [24] GUPTA R, AMBASTA R K, KUMAR P. Autophagy and apoptosis cascade: Which is more prominent in neuronal death?[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(24):8001-8047.
- [25] XIE Q, LIU Y, LI X. The interaction mechanism between autophagy and apoptosis in colon cancer[J]. *Transl Oncol*, 2020, 13(12):100871.
- [26] GANESAN T, SINNI AH A, CHIK Z, et al. Punicalagin regulates apoptosis-autophagy switch via modulation of annexin A1 in colorectal cancer [J]. *Nutrients*, 2020, 12(8):2430.
- [27] WANG L, HU T, SHEN J, et al. Dihydrotanshinone I induced apoptosis and autophagy through Caspase dependent pathway in colon cancer [J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(12):1079-1087.
- [28] ZHAO L, CHEN H, ZHANG Q, et al. ATF4-mediated microRNA-145/HDAC4/p53 axis affects resistance of colorectal cancer cells to 5-fluorouracil by regulating autophagy[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2022, 89(5):595-607.
- [29] SCHERR A L, JASSOWICZ A, PATÓ A, et al. Knockdown of Atg7 induces nuclear-LC3 dependent apoptosis and augments chemotherapy in colorectal cancer cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3):1099.
- [30] ZHANG Y, ZHANG C, LI J, et al. Inhibition of Akt induces p53/SIRT6/PARP1-dependent parthanatos to suppress tumor growth [J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1):93.
- [31] BAI C, ZHANG Z, ZHOU L, et al. Repurposing ziyuglycoside II against colorectal cancer via orchestrating apoptosis and autophagy [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:576547.
- [32] 王玮玉, 郭滢, 沈影, 等. 从“阴阳平衡观”探讨对卵巢癌炎症微环境的中医认识[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(12):237-244.
- [33] 许云, 宋卓, 王菲叶, 等. 肿瘤病机法于阴阳的动态辨析[J]. *中医杂志*, 2022, 63(5):420-424, 429.
- [34] JING L, GAO R, ZHANG J, et al. Norwogonin attenuates hypoxia-induced oxidative stress and apoptosis in PC12 cells [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2021, 21(1):18.
- [35] PHAN T, NGUYEN V H, A'LINCOURT SALAZAR M, et al. Inhibition of autophagy amplifies baicalein-induced apoptosis in human colorectal cancer[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2020, 19:1-7.

- [36] WANG Z, ZHANG Q, ZHOU L, et al. Norwogonin flavone suppresses the growth of human colon cancer cells via mitochondrial mediated apoptosis, autophagy induction and triggering G<sub>2</sub>/M phase cell cycle arrest [J]. *J BUON*, 2020, 25(3): 1449-1454.
- [37] LIU L, LIU T, TAO W, et al. Flavonoids from *Scutellaria barbata* D. Don exert antitumor activity in colorectal cancer through inhibited autophagy and promoted apoptosis via ATF4/sestrin2 pathway [J]. *Phytomedicine*, 2022, 99: 154007.
- [38] CHEN B, WU L, TANG X, et al. Quercetin inhibits tumorigenesis of colorectal cancer through downregulation of hsa\_circ\_0006990 [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 874696.
- [39] 林增海, 陆军, 王凯松. 槲皮素对5-FU诱导的结直肠癌SW480细胞耐药及自噬调控机制研究[J]. *陕西中医*, 2021, 42(10): 1338-1343.
- [40] 钟文良, 熊雨, 王贤文, 等. 山柰酚抗肿瘤效应与机制研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(20): 219-226.
- [41] 顾超, 王恺纯, 徐勤芬, 等. 山柰酚调控PI3K/Akt/mTOR通路诱导人结直肠癌RKO细胞自噬[J]. *中南药学*, 2020, 18(10): 1668-1673.
- [42] 马俊, 张颖, 黎艳. 藤黄酸通过YAP信号通路发挥对高糖诱导的内皮损伤的保护作用[J]. *现代预防医学*, 2021, 48(11): 2040-2045.
- [43] 戴维, 赵燕, 赵成进. 藤黄酸诱导结直肠癌Caco2细胞自噬和凋亡[J]. *山西医科大学学报*, 2019, 50(11): 1510-1514.
- [44] ALHAMAD D W, ELGENDY S M, AL-TEL T H, et al. Tangeretin as an adjuvant and chemotherapeutic sensitizer against various types of cancers: A comparative overview [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2021, 73(5): 601-610.
- [45] DEY D K, CHANG S N, VADLAMUDI Y, et al. Synergistic therapy with tangeretin and 5-fluorouracil accelerates the ROS/JNK mediated apoptotic pathway in human colorectal cancer cell [J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 143: 111529.
- [46] WANG G Y, ZHANG L, GENG Y D, et al.  $\beta$ -elemene induces apoptosis and autophagy in colorectal cancer cells through regulating the ROS/AMPK/mTOR pathway [J]. *Chin J Nat Med*, 2022, 20(1): 9-21.
- [47] KAZANTSEVA L, BECERRA J, SANTOS-RUIZ L. Oridonin enhances antitumor effects of doxorubicin in human osteosarcoma cells [J]. *Pharmacol Rep*, 2022, 74(1): 248-256.
- [48] BU H, LIU D, ZHANG G, et al. AMPK/mTOR/ULK1 axis-mediated pathway participates in apoptosis and autophagy induction by oridonin in colon cancer DLD-1 cells [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 8533-8545.
- [49] 姚尹伊, 何梦玲, 李莹莹, 等. 广藜香萜类化合物生物合成及代谢调控研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(21): 5560-5567.
- [50] CAO Z X, YANG Y T, YU S, et al. Pogostone induces autophagy and apoptosis involving PI3K/Akt/mTOR axis in human colorectal carcinoma HCT116 cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 202: 20-27.
- [51] SUN X, SHEN B, YU H, et al. Therapeutic potential of demethylzeylasteral, a triterpenoid of the genus *Tripterygium wilfordii* [J]. *Fitoterapia*, 2022, 163: 105333.
- [52] LIU G, LAI D, JIANG Y, et al. Demethylzeylasteral exerts antitumor effects via disruptive autophagic flux and apoptotic cell death in human colorectal cancer cells and increases cell chemosensitivity to 5-fluorouracil [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2022, 22(5): 851-863.
- [53] 马晓晶, 杨健, 马桂荣, 等. 中药丹参的现代化研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(19): 5131-5139.
- [54] QIAN J, CAO Y, ZHANG J, et al. Tanshinone II<sub>A</sub> alleviates the biological characteristics of colorectal cancer via activating the ROS/JNK signaling pathway [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2023, 23(2): 227-236.
- [55] MUSTAFA N H, SEKAR M, FULORIA S, et al. Chemistry, biosynthesis and pharmacology of sarsasapogenin: A potential natural steroid molecule for new drug design, development and therapy [J]. *Molecules*, 2022, 27(6): 2032.
- [56] 吴源陶, 邹译娴, 张春虎, 等. 菝葜皂苷元对结直肠癌细胞HT-29凋亡和自噬的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2021, 41(11): 1645-1649.
- [57] CHEN J, DUAN Z, LIU Y, et al. Ginsenoside Rh<sub>4</sub> suppresses metastasis of esophageal cancer and expression of c-Myc via targeting the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. *Nutrients*, 2022, 14(15): 3042.
- [58] WU Q, DENG J, FAN D, et al. Ginsenoside Rh<sub>4</sub> induces apoptosis and autophagic cell death through activation of the ROS/JNK/p53 pathway in colorectal cancer cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 148: 64-74.
- [59] ZHONG Y, LI X Y, ZHOU F, et al. Ziyuglycoside II inhibits the growth of digestive system cancer cells through multiple mechanisms [J]. *Chin J Nat Med*, 2021, 19(5): 351-363.

- [60] XU D, ZHAO L, JIANG J, et al. A potential therapeutic effect of catalpol in Duchenne muscular dystrophy revealed by binding with TAK1 [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2020, 11(5):1306-1320.
- [61] QIAO P F, YAO L, ZENG Z L. Catalpol-mediated microRNA-34a suppresses autophagy and malignancy by regulating SIRT1 in colorectal cancer [J]. *Oncol Rep*, 2020, 43(4):1053-1066.
- [62] KATO K, HORIBA A, HAYASHI H, et al. Characterization of Triterpene saponin glycyrrhizin transport by *Glycyrrhiza glabra* [J]. *Plants (Basel)*, 2022, 11(9):1250.
- [63] ZHANG Z, XU M, SUN X, et al. Naturally occurring glycyrrhizin triterpene exerts anticancer effects on colorectal cancer cells via induction of apoptosis and autophagy and suppression of cell migration and invasion by targeting MMP-9 and MMP-2 expression [J]. *J BUON*, 2020, 25(1):188-193.
- [64] GUNEYDAS G, TOPCUL M R. Antiproliferative effects of curcumin different types of breast cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2022, 23(3):911-917.
- [65] 邵斌,刘志先,张斌,等. 姜黄素通过调控microRNA-21表达影响结肠癌细胞自噬和凋亡的研究[J]. *中国卫生检验杂志*, 2021, 31(18):2189-2193.
- [66] 张晓梅,赵玉涛,王菊美,等. 姜黄素对结直肠癌细胞迁移、侵袭和上皮间质转化的影响及作用机制[J]. *世界中医药*, 2021, 16(17):2596-2599.
- [67] ZHANG Y, TAN X, CAO Y, et al. Punicalagin protects against diabetic liver injury by upregulating mitophagy and antioxidant enzyme activities [J]. *Nutrients*, 2022, 14(14):2782.
- [68] HAN J, LUO L, WANG Y, et al. Therapeutic potential and molecular mechanisms of salidroside in ischemic diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:974775.
- [69] 闫圣玉,谢亚锋,刘英,等. 红景天苷抑制PI3K/Akt/mTOR通路诱导人结直肠癌细胞凋亡和自噬[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(1):61-65.
- [70] BISCHOFF-KONT I, FÜRST R. Benefits of ginger and its constituent 6-shogaol in inhibiting inflammatory processes [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(6):571.
- [71] WOŹNIAK M, MAKUCH S, WINOGRAD K, et al. 6-Shogaol enhances the anticancer effect of 5-fluorouracil, oxaliplatin, and irinotecan via increase of apoptosis and autophagy in colon cancer cells in hypoxic/aglycemic conditions [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1):141.
- [72] FANG X, WU H, WEI J, et al. Research progress on the pharmacological effects of berberine targeting mitochondria [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:982145.
- [73] 周军挺,王丽,吴婷,等. 小檗碱抗人结直肠癌的作用及其机制[J]. *中草药*, 2017, 48(3):519-525.
- [74] FU K, ZHOU H, WANG C, et al. A review: Pharmacology and pharmacokinetics of schisandrin A [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(6):2375-2393.
- [75] 杨宁波,寇耀,贾映东,等. 五味子素A通过HIF-1 $\alpha$ /CXCR4信号通路抑制结直肠癌的生长并诱导细胞凋亡和保护性自噬[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2020, 25(10):1329-1334.
- [76] KHAN S A, LEE T K W. Network-pharmacology-based study on active phytochemicals and molecular mechanism of *Cnidium monnieri* in treating hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10):5400.
- [77] ZHOU X H, KANG J, ZHONG Z D, et al. Osthole induces apoptosis of the HT-29 cells via endoplasmic reticulum stress and autophagy [J]. *Oncol Lett*, 2021, 22(4):726.
- [78] LOHBERGER B, GLÄNZER D, KALTENEGGER H, et al. Shikonin derivatives cause apoptosis and cell cycle arrest in human chondrosarcoma cells via death receptors and MAPK regulation [J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1):758.
- [79] ZHANG N, PENG F, WANG Y, 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.
- [80] CHEN S, GUAN X, YONG T, et al. Structural characterization and hepatoprotective activity of an acidic polysaccharide from *Ganoderma lucidum* [J]. *Food Chem X*, 2022, 13:100204.
- [81] PAN H, WANG Y, NA K, et al. Autophagic flux disruption contributes to *Ganoderma lucidum* polysaccharide-induced apoptosis in human colorectal cancer cells via MAPK/ERK activation [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6):456.
- [82] LI Z, QIN B, QI X, et al. Isoalantolactone induces apoptosis in human breast cancer cells via ROS-mediated mitochondrial pathway and downregulation of SIRT1 [J]. *Arch Pharm Res*, 2016, 39(10):1441-1453.
- [83] LI J, ZHU P, CHEN Y, et al. Isoalantolactone induces cell cycle arrest, apoptosis and autophagy in colorectal cancer cells [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:903599.

[责任编辑 王鑫]