

黄芪复方、药对及活性成分治疗结直肠癌作用 机制研究进展

卢瑶瑶¹,白克运²,谷超²,刘晨馨¹

(1. 山东中医药大学, 山东 济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014)

摘要: 结直肠癌是我国常见的消化道恶性肿瘤,发病率和病死率呈现持续增长的趋势,严重威胁人类身体健康。目前结直肠癌常规治疗以手术、放化疗、靶向治疗等手段为主,但存在一定局限性。因此,探索新型治疗药物抑制结肠癌的进展显得尤为重要。中药在肿瘤的治疗中具有多靶点、效果显著、不良反应小等西医不可替代的优势,作用效应日益凸显。中药黄芪及其活性成分具有良好的抗结直肠癌作用,干预机制表现为抑制肿瘤细胞增殖、侵袭及转移、诱导凋亡、增强机体免疫功能、改善肿瘤微环境、联合化疗药物减毒增效等。通过梳理近5年文献,对黄芪复方、药对及其活性成分治疗结直肠癌的作用机制的临床和实验研究进行综述,为黄芪的临床运用提供更加合理有效的依据,并为抗结直肠癌新型药物的研发提供参考。

关键词: 黄芪复方; 黄芪药对; 黄芪活性成分; 结直肠癌; 作用机制

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **DOI:** 10.13194/j.issn.1673-842X.2025.04.025

Advances of the Mechanism of Huangqi (Astragalus Radix) Compound, Drug Pairs, and Active Ingredients in the Treatment of Colorectal Cancer

LU Yaoyao¹, BAI Keyun², GU Chao², LIU Chenxin¹

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong, China; 2. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong, China)

Abstract: Colorectal cancer is a common malignant tumor of the digestive system in China, with increasing incidence and mortality rates, posing a serious threat to human health. Current conventional treatments for colorectal cancer mainly include surgery, radiotherapy, chemotherapy, and targeted therapy, but they have certain limitations. Therefore, exploring new effective drugs to inhibit the progression of colon cancer is particularly important. Traditional Chinese medicine has irreplaceable advantages in cancer treatment, such as multiple targets, significant effects, and minimal adverse reactions, with increasing emphasis on its therapeutic effects. Huangqi (Astragalus Radix), a Chinese herbal medicine, and its active ingredients have shown good anti-colorectal cancer effects. The intervention mechanism includes inhibiting

基金项目: 山东省中医药重点学科项目(YYP2023-21); 山东省中医药科技发展计划项目(2019-0138); 齐鲁中医药优势专科集群项目(YWC2022ZKJQ0003)

作者简介: 卢瑶瑶(1997-),女,四川宜宾人,硕士在读,研究方向:中西医结合肛肠疾病的诊治研究。

通讯作者: 白克运(1965-),男,山东潍坊人,教授、主任医师,硕士,研究方向:中西医结合肛肠疾病的诊治研究。

身于中医教育与临床,客观地认识中西医的区别,形成了理法中西的思想,在传承中医、完善中医的过程中取得了令人瞩目的医学成就。他的一生是辽派中医为传承中医,传播中医知识,振兴中医事业的一个缩影。◆

参考文献

[1] 于永敏. 辽宁医学人物志[M]. 沈阳: 辽沈书社, 2002: 23, 59.
[2] 韩素杰. 基于民国时期诊法著作的中医诊断学术研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2016.
[3] 段逸山. 中国近代中医药期刊汇编: 第三辑第1册[M]. 上海: 上海辞书出版社, 2012.
[4] 杨向真. 建国前辽宁中医医籍考[D]. 北京: 中国中医科学院, 2013.
[5] 张存悌. 刘冕堂医学精粹[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2012: 3, 33.
[6] 周杰, 段延萍. 《难经》论伤寒病的特点及对后世的影响[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(7): 1728-1729.
[7] 吴蓉. 建国以前国内现存《伤寒论》相关书目研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.

[8] 曹森, 刘明, 肖凡, 等. 试论中医脉率标准问题及其完全“客观化”[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(11): 6320-6323.
[9] 池玉梅, 范卓文. 临床中药学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
[10] 吕凌, 袁佳, 张晨. 清代辽宁中医药文化遗产拾珍[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2019: 10, 62-65.
[11] 张南峭, 封银曼. 黄帝内经灵枢[M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2022: 7.
[12] 郑晓瑛. 《金匮要略》辨治风痹脚气的经验及其临床运用[J]. 光明中医, 2001(4): 2-5.
[13] 贾洪涛. 建国以来中医药政策法规问题研究与建议[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2015.
[14] 张文慧. 《奉天医学杂志》学术价值研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2021.
[15] 段逸山. 中国近代中医药期刊汇编: 第二辑第10册[M]. 上海: 上海辞书出版社, 2012: 567.
[16] 乔海法, 乔永法, 张增敏. 王冰次注《素问》条例简析[J]. 山东中医药大学学报, 2002, (6): 454-455.
[17] 刘依平. 近代以来中医废存之争的议题、历史场域考察及其当代启示[J]. 齐齐哈尔大学学报(哲学社会科学版), 2021(11): 43-46.

tumor cell proliferation, suppressing tumor cell invasion and metastasis, inducing tumor cell apoptosis, enhancing immune function, improving the tumor microenvironment, and reducing toxicity and enhancing efficacy when combined with chemotherapy drugs. This review summarizes clinical and experimental studies on the mechanisms of action of Huangqi (Astragalus Radix) compound, drug pairs, and their active ingredients in treating colorectal cancer over the past five years, providing a more rational and effective basis for the clinical application of Huangqi (Astragalus Radix) and serving as a reference for the development of new drugs for colorectal cancer treatment.

Keywords: Huangqi (Astragalus Radix) compound; Huangqi (Astragalus Radix) drug pair; active ingredients of Huangqi (Astragalus Radix); colorectal cancer; mechanism of action

结直肠癌(colorectal cancer, CRC),又称为大肠癌,是发生在结肠或直肠的恶性肿瘤,早期以大便习惯改变及便血为主要的临床表现。最新流行病学显示,结直肠癌全球发病率和病死率分别高居各类癌种的第三位和第二位^[1]。在我国,结直肠癌发病人数和死亡人数位列各类癌种的第二位和第四位^[2]。结直肠癌作为一种普遍存在的癌症,在全球范围内对人类健康构成严重威胁,寻找有效的治疗方案是肿瘤医学领域的一个重要研究方向。结直肠癌目前治疗包括外科手术、化疗、放疗、免疫疗法、分子靶向治疗等,虽方式众多,但存在不良反应多、依从性差、敏感性低等弊端,治疗效果常常因人而异,预后水平参差不齐^[3]。结直肠癌在中医中属于“肠风”“肠覃”“脏毒”“积聚”“锁肛痔”等范畴^[4]。《医宗必读》中载“积之成者,正气不足,而后邪气踞之”。《医学汇编》中曰:“正气虚则为岩。”均强调了人体的正气虚损是肿瘤发生的内在基础。历代医家对结直肠癌病因病机的认识略有不同,但多从邪实与正虚两个方面进行阐述:正气不足为本,瘀血、痰湿、瘀毒等诸邪结聚为标,临床上常以祛邪扶正为总治则^[5-7]。贾英杰^[8]、蒋益兰^[9]及徐景藩等^[10]认为,结直肠癌围手术期患者身体经历手术、放化疗后,正气大伤,晚期患者癌浊之邪的长期侵犯,正气已无力抵抗而导致癌细胞转移及病情反复,治疗的关键在于扶正培本。

大量研究表明,中医药在增强免疫、抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、逆转化疗耐药、减轻化疗毒性反应等方面疗效显著^[11]。黄芪为豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 或膜荚黄芪 *A. membranaceus* (Fisch.) Bge. 的干燥根,其味甘,微温,归肺脾二经,具有补气升阳、固表止汗、利水消肿、生津养血、行滞通痹、托毒排脓、敛疮生肌等功效^[12]。中医理论认为结直肠癌病机总属本虚标实,治疗应标本兼顾,而黄芪又称“补药之长”“补气之要药”,是结直肠癌的一味治本良药。现代药理学研究表明,黄芪在调节免疫、抗肿瘤、抗炎、降血糖、保护心血管、抗衰老等方面具有良好的疗效^[13]。王曦好等^[14]在探究晚期结直肠癌患者中药用药规律时发现,黄芪的使用频率最高。潘敏求^[15]、李忠^[16]、蒋益兰等^[17]治疗结直肠癌的处方规律中,黄芪的使用频次亦居于首位。由此可见黄芪在结直肠癌的治疗中占据重要地位。本研究通过对黄芪及其有效成分治疗结直肠癌的机制归纳总结,以期对黄芪治疗结直肠癌的临床应用和新药研发提供有效指导及理论依据。

1 黄芪复方、药对及其活性成分对结直肠癌的抗肿瘤作用

1.1 黄芪复方

复方是中药临床用药的主要形式,具有药物协同增效、降低药物不良反应、适用范围广等诸多优势。黄芪相关方剂治疗结直肠癌被广泛应用于临床实践,并且取得良好临床疗效。临床研究发现,黄芪桂枝五物汤^[18]、固正消瘤方^[19]、参芪扶正汤^[20]、扶正解毒汤^[21]等黄芪相关复方均能够下调结直肠癌患者外周血中 CD₄⁺ 及 CD₄⁺/CD₈⁺ 的水平,上调 CD₈⁺ 的表达水平,通过 T 细胞亚群参与和调节机体的免疫应答,维持机体免疫平衡,改善患者的免疫功能。黄芪桂枝五物汤还可以降低结直肠癌患者外周血中血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子 β1 (TGF-β1) 及基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 的表达从而抑制肿瘤血管生成,阻碍结直肠癌术后增殖及转移。

万林鹭等^[22]通过体外实验发现芪术抗癌方能够通过下调蛋白酪氨酸磷酸酯酶 1B (PTP1B)、整合素 αv 亚单位和整合素 β3 亚单位的表达,上调 E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 的表达,以 PTP1B 为连接点,调节 E-cadherin 介导的同源黏附和整合素介导的异源黏附,从而抑制结直肠癌的转移。王玉坤等^[23]通过动物实验发现,调脾安肠方可以降低裸鼠肝脏组织中 Notch1、NF-κB p65 蛋白及 mRNA 的表达,增加 miR-34a-5p 的表达,因此推测调脾安肠方可以基于 miR-34a-5p,靶向负性调节 Notch1/NF-κB 通路表达,抑制结肠癌肝转移。

黄芪治疗结直肠癌临床常用剂量为 30 g,适用于结直肠癌术后、放化疗后及结直肠癌晚期患者^[18-21]。其作用机制可能主要通过调节机体免疫应答,改善机体的免疫功能,为中医通过“扶正祛邪”法调节免疫抗癌提供了理论支撑。由于复方药物组成复杂,黄芪抗肿瘤靶点具体机制难以明确,需进一步研究以明确其抗结直肠癌的作用靶点。

1.2 黄芪药对

中药药对具有简单、治疗精准、药效显著的优点。通过文献整理可以发现,黄芪相关药对在结直肠癌治疗中以黄芪-莪术药对研究最为集中。传统中药莪术具有行气破血、消积止痛的功效,现代药理学表明其具有明确的抗肿瘤功效^[24]。计算机网络药理学技术预测发现黄芪-莪术药对包含了 56 个活性化合物和 54 个大肠癌疾病靶点^[25],两者协同作用可以产生多种抗结直肠癌肠癌活性。孙若岚等^[26]动物实验研究发现黄芪-莪术以 2:1 的剂量配伍对小鼠结肠癌的干预作用最优,这对于指导临床处方

用药配比具有重要指导意义。黄芪-莪术药对抗结直肠癌作用机制主要包括抑制肿瘤增殖和转移相关蛋白、增加凋亡相关蛋白、调控细胞黏附相关因子、改善上皮-间充质转化(EMT)、抑制缺氧抑制因子(HIFs),与CXCL10/CXCR轴、CCL3/CCR5轴、SDF-1/CXCR4/NF- κ B、PI3K/AKT/mTOR信号通路有关。黄芪-莪术药对抗结直肠癌作用机制见表1。

1.3 黄芪活性成分

黄芪抗肿瘤的主要活性成分为多糖类、黄酮类、皂苷类,其抗肿瘤作用机制包括调节机体免疫、抑制肿瘤增殖,诱导肿瘤凋亡、抑制侵袭转移、调控肿瘤自噬及逆转肿瘤多药耐药等^[27]。目前对黄芪抗结直肠癌活性成分的实验研究主要集中于黄芪多糖、黄芪甲苷上,对黄芪活性成分抗结直肠癌的机制深入研究,能够为开发抗结直肠癌新药提供思路。

1.3.1 黄芪多糖

黄芪多糖作为黄芪的主要活性成分之一,具有诱导肿瘤细胞凋亡、阻滞细胞周期、调节免疫等功效,在肺癌、乳腺癌、头颈部肿瘤等肿瘤的增殖、凋亡及转移中发挥重要作用^[28]。黄芪多糖抗结直肠癌作用与阻滞细胞分裂周期、调节自噬相关蛋白、上调凋亡相关蛋白、降低转移相关蛋白、诱导线粒体和死亡受体途径凋亡、降低促炎因子、调控肿瘤微环境及抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路等相关,具体作用机制见表2。

1.3.2 黄芪甲苷

黄芪甲苷是从黄芪中提取的皂苷类化合物,主要通过抑制肿瘤细胞增殖、侵袭及转移,诱导肿瘤细胞凋亡,增强抗肿瘤药物敏感性及增强免疫功能等对肺癌、肝癌、结直肠癌及乳腺癌等肿瘤起到良好的抵抗作用^[29]。黄芪甲苷抗结直肠癌主要通过调控肿瘤生长和凋亡相关蛋白、阻滞细胞分裂周期、调控NF- κ B及JMJD3/H3K27me3/OPN信号通路、改善EMT、增强化疗药物敏感性等途径实现,具体作用机

制见表3。

1.3.3 黄酮类及其他活性成分

黄酮类成分主要包括黄酮苷元、异黄酮及其苷类、异黄酮和紫檀烷^[30]。在结直肠癌领域,多见于毛蕊异黄酮、芒柄花素等。HU等^[31]通过网络药理学分析发现黄芪及其生物活性成分芒柄花素和毛蕊异黄酮通过调控多种信号分子和通路,包括MAPK和PI3K-Akt信号通路,发挥抗结肠癌的作用。实验数据表明,黄芪、芒柄花素和毛蕊异黄酮显著抑制结肠癌Caco2和HT-29细胞的活力和增殖,促进细胞凋亡,同时显著抑制Caco2和HT-29细胞的迁移,增加E-cadherin的表达,降低N-钙黏蛋白(N-cadherin)和波形蛋白(vimentin)的表达。分子对接显示,芒柄花素和毛蕊异黄酮对ERK1/2信号通路的关键分子具有较强的结合亲和力,有望成为结肠癌治疗的预期化合物。研究发现^[32],膜萜黄芪化合物环黄芪醇可通过激活p53诱导细胞凋亡并抑制结肠癌细胞的增殖。此外,与单独使用阿霉素或5-氟尿嘧啶(5-FU)相比,环黄芪醇增加了p53的表达,在未来与现有的结肠癌治疗方法联合使用时,有望产生联合效应。

黄芪相关复方、药对及单体在抗结直肠癌中发挥着广泛的作用,多角度研究黄芪抗结直肠癌的机制,可为结直肠癌的治疗提供理论指导。但是,目前仍存在复方中黄芪剂量的不统一、黄芪与其他药物的配比比例不一致等弊端,需要进一步借助临床试验进行验证评估,以求获得最佳的治疗效果。单体成分提取制技术、临床用量及药物不良反应及安全性等需进一步深入研究以实现临床转化。

2 黄芪及其活性成分治疗结直肠癌的相关作用机制研究

2.1 抑制结直肠癌细胞增殖

肿瘤细胞的无限增殖和异常分化是其浸润与发展的基础,抑制肿瘤细胞的增殖是抗结直肠癌治疗

表1 黄芪-莪术药对抗结直肠癌的作用机制

Table 1 Mechanisms of Astragalus-Curcuma Herb Pair Against Colorectal Cancer

给药剂量	干预对象	生物效应(上调 \uparrow ,下调 \downarrow)	作用机制	文献
0、3、6、12 g \cdot kg ⁻¹	HT-29细胞、BALB/c裸鼠 δ	Bax \uparrow 、caspase-3 \uparrow 、cleavedcaspase-3 \uparrow 、E-cadherin \uparrow 、Bcl2 \downarrow 、MMP9 \downarrow 、MMP2 \downarrow 、vimentin \downarrow	改善EMT,抑制凋亡相关蛋白,抑制肿瘤增殖、迁移,诱导凋亡。	[39]
6 g \cdot kg ⁻¹	BALB/c裸鼠 δ	Ki67 \downarrow 、AFP \downarrow 、HBP1 \uparrow 、 β -catenin \downarrow 、vimentin \downarrow 、p53 \downarrow 、E-cadherin \uparrow	调控肿瘤增殖和转移相关蛋白	[26]
10 g \cdot kg ⁻¹	HCT116细胞、BALB/cNudeCrlj小鼠	EGFR \downarrow 、TYMS \downarrow 、DPYD \downarrow 、HIF-1 α \downarrow 、HIF-2 α \downarrow 、SOX2 \downarrow 、	抑制增殖相关蛋白,抑制HIFs表达,调控干细胞性相关基因及转移相关基因的表达,协同增强5-FU抗肿瘤	[33]
3、6、12 g \cdot kg ⁻¹	BALB/c裸鼠 δ	CXCL10 \downarrow 、CXCR3 \downarrow 、CCL3 \downarrow 、CCR5 \downarrow	下调CXCL10/CXCR轴、CCL3/CCR5轴相关mRNA及蛋白的表达	[34]
0.32、0.64、1.28 g \cdot kg ⁻¹	BALB/c裸鼠 δ	SDF-1 \downarrow 、CXCR4 \downarrow 、p-NF- κ B P65 \downarrow 、CyclinD ₁ \downarrow 、c-Myc \downarrow	调控SDF-1/CXCR4/NF- κ B通路相关蛋白及其mRNA的表达	[35]
0.006 25、0.012 5、0.025、0.05、0.1、0.2 g \cdot mL ⁻¹	CT26细胞	E-cadherin \uparrow 、KAI1 \uparrow 、PTEN \uparrow 、CD ₁₄₇ \downarrow 、HIF-1 α \downarrow 、MMP-9 \downarrow	调控相关黏附相关因子的表达,抑制CT26细胞的迁移能力	[45]
4 g \cdot kg ⁻¹	CT26细胞、Sprague-Dawley (SD)大鼠 δ	TNF- α \downarrow 、IFN- γ \downarrow 、IL-1 β 、CXCL8 \downarrow 、CXCR2 \downarrow 、p-PI3K \downarrow 、p-AKT \downarrow 、p-mTOR \downarrow 、E-cadherin \uparrow 、N-cadherin \downarrow 、vimentin \downarrow 、snail \downarrow	通过CXCL8/CXCR2轴PI3K/AKT/mTOR信号通路,调节EMT来抑制结肠癌的生长和肝转移	[47]

表2 黄芪多糖抗结肠癌的作用机制
Table 2 Mechanisms of Astragalus Polysaccharides Against Colorectal Cancer

给药剂量	干预对象	生物效应(上调↑,下调↓)	作用机制	文献
250 mg · kg ⁻¹	BALB/CnU/nu裸鼠 δ、HCT-116细胞	TGF-β1 ↓、IL-17 ↓	降低TGF-β1和IL-17蛋白的表达,抗结 直肠癌生长转移	[60]
50、100、200 μg · mL ⁻¹	HT-29细胞	G0/G1期细胞数目↑、S期细 胞数目↓	阻滞肿瘤细胞于G1期	[36]
0、12.5、20、50 mg · mL ⁻¹	RKO细胞中的 CD44 ⁺ /CD133 ⁺ 细 胞亚群	caspase-3 ↑、caspase-9 ↑、 Bax ↑、Fas ↑、Class III PI3K ↑、 Beclin1 ↑、LC3- I ↓、LC3- II ↑、Bcl2 ↓、XIAP ↓	通过线粒体凋亡途径和死亡受体途径 活化Caspase级联反应诱导肿瘤干 细胞凋亡;调控自噬相关蛋白诱导肿瘤 干细胞自噬。	[40]
100 μmol · L ⁻¹	SW480细胞	caspase-3 ↑、caspase-9 ↑、 Bcl2 ↓、p21 ↑、Survivin ↓、 NF-κB ↓	调控肿瘤增殖基因、凋亡相关蛋白抑制 肿瘤细胞增殖并诱导其凋亡,并抑制 NF-κB提高癌细胞对5-FU的耐药性。	[41]
0.25、0.5、0.75、1 g · L ⁻¹	HCT116细胞、 BALB/c 裸鼠 δ	LC3B II/I ↑、p62 ↓、p-PI3K/ PI3K ↓、p-Akt/Akt ↓、 p-mTOR/mTOR ↓	调节自噬相关蛋白,抑制PI3K/Akt/ mTOR信号通路诱导自噬	[43]
0、0.5、1、1.5、2、2.5、3、 3.5、4 mg · mL ⁻¹	人LoVo细胞	VEGF-C ↓、LYVE-1 ↓	降低VEGF-C和LYVE-1蛋白的表达, 抗淋巴转移	[48]
250 mg+0.9% NS · d ⁻¹	结肠癌患者	CRP ↓、NLR ↓、PLR ↓、 CEA ↓、CA125 ↓、CA199 ↓、 PNI ↑、TGF-β1 ↓	改善术后炎症反应和肿瘤微环境,抗肿 瘤免疫抑制及转移	[51]
200 mg · kg ⁻¹	CT-26细胞、 BALB/小鼠♀	脾脏指数↑、IDO1 ↓、Trp ↑、 Trp/Kyn ↓、CD4 ⁺ ↓、CD8 ⁺ ↑、	改善脾脏及肿瘤微环境免疫状态,提高 T细胞途径免疫功能	[52]

表3 黄芪甲苷抗结肠癌的作用机制
Table 3 Mechanisms of Astragaloside IV Against Colorectal Cancer

给药剂量	干预对象	生物效应(上调↑,下调↓)	作用机制	文献
15.7、31.4、62.8 mg · L ⁻¹	HCT116细胞	p21 ↓、CyclinD ₁ ↓、Bax ↑、 Bcl2 ↓	调控肿瘤生长和凋亡相关蛋白	[61]
5、10、20 μmol · L ⁻¹	SW480细胞	Ki67 ↓、PCNA ↓、Bax ↑、 cleavedcaspase-3 ↑、 cleavedcaspase-9 ↑、Bcl2 ↓	调控肿瘤生长和凋亡相关蛋白	[62]
0~40 μg · mL ⁻¹	HT-29细胞、 SW480细胞	p21 ↓、Bax/Bcl2 ↑、CytC ↑、 Omi ↑、PCNA ↓、PARA ↑、 caspase-3 ↑、caspase-9 ↑	抑制p21的表达,使细胞周期停滞于G0 期,增加CytC和Omi释放及Bax/Bcl-2的 比例诱导结肠癌细胞凋亡	[37]
5、10、20、50、100 ng · mL ⁻¹	SW620细胞、 HCT116细胞	CyclinD ₁ ↓、CDK4 ↓、 miR-29c ↑、B7-H3 ↓	调控细胞周期相关蛋白使结肠癌细胞 系阻滞于G0/G1期,抑制NF-κB信号通路	[38]
0.1 g · L ⁻¹	MC38细胞、 C57BL/6J小鼠δ	F4/80 ↓、CD206 ↓、OPN ↓、 JMJD3 ↓、H3K27me3 ↑、	调控外泌体介导的JMJD3/H3K27me3/OPN 信号通路抑制结肠癌肝转移	[46]
1、2.5、5、7.5、10、 15 ng · mL ⁻¹	HCT-116、 SW480	NOTCH3 ↓	降低NOTCH3表达增加顺铂敏感性	[58]
0、5、10、25、50 ug · mL ⁻¹	SW480细胞	CREB1 ↓、N-cadherin ↓、 vimentin ↓、snail ↓	诱导miR-134表达抑制结肠癌的EMT, 从而显著下调CREB1信号通路,增加化 疗的敏感性	[59]

中重要的研究方向。相关研究表明黄芪及其有效成分对肿瘤细胞的增殖起一定的抑制作用。

陶靖等^[33]通过体内外实验研究发现黄芪-莪术联合5-FU可以降低表皮生长因子受体(EGFR)、二氢嘧啶脱氢酶(DPYD)及胸苷酸合酶(TYMS)的蛋白表达,从而抑制HCT116细胞的增殖。此外,还可通过抑制HIFs的表达,调控多个干细胞性相关基因及转移相关基因的表达,从而抑制肿瘤新血管生成和细胞的增殖,降低肿瘤干细胞相关的复发、耐药和转移。梁立等^[34]认为黄芪-莪术药对抑制结肠癌细胞增殖的机制可能与下调CXCL10/CXCR3轴、CCL3/CCR5轴mRNA及蛋白的表达有关。顾俊菲等^[35]发现黄芪-莪术可显著抑制结肠癌小鼠体内肿瘤细胞的生长,其干预机制可能与抑制SDF-

1/CXCR4/NF-κB信号通路及下调细胞周期蛋白D1(CyclinD1)、癌基因c-Myc分子表达水平相关。宋鑫等^[36]通过体外实验的方法发现黄芪多糖可将结肠癌细胞HT-29阻滞G1期,使其增殖受到抑制。SUN等^[37]研究发现黄芪甲苷可以剂量依赖性地抑制结肠癌细胞中p21的表达,使细胞周期停滞于G0期从而抑制结肠癌细胞增殖。WANG等^[38]研究发现黄芪甲苷可诱导SW620细胞和HCT116细胞在G0/G1期出现明显的细胞周期阻滞,其作用机制可能与细胞周期相关蛋白CyclinD₁和CDK4的降低相关。此外黄芪甲苷可以通过上调miR-29c降低B7-H3的水平,使NF-κB信号通路失活从而抑制结肠癌细胞的生长。

黄芪及其有效成分主要通过阻滞结肠癌细胞

分裂周期、调控癌细胞增殖相关蛋白及mRNA的表达,调控SDF-1/CXCR4/NF- κ B信号通路相关蛋白抑制结直肠癌生长。

2.2 诱导结直肠癌细胞凋亡

细胞凋亡是癌细胞的主要死亡方式,细胞凋亡的减少不仅会导致肿瘤发生和进展,还会使肿瘤对治疗产生耐药性。一项细胞水平研究发现^[39],黄芪-莪术可以调控Bcl2、Bax、caspase-3、cleaved caspase-3等凋亡相关蛋白的表达从而诱导HT-29细胞的凋亡。李成军等^[40]在分子水平上对黄芪多糖干预肿瘤干细胞凋亡途径相关蛋白进行检测,发现线粒体凋亡途径标志蛋白Bax升高,Bcl-2下降,同时发现死亡受体凋亡途径标志物Fas增加,细胞凋亡启动酶caspase-9和执行酶caspase-3增加,同时二者活性的抑制因子XIAP随着黄芪多糖浓度的增加而减少,表明黄芪多糖可同时通过线粒体途径和死亡受体途径活化caspase级联反应,促进CD₁₃₃⁺/CD₄₄⁺结肠癌干细胞凋亡。平娟等^[41]研究认为黄芪多糖诱导结肠癌细胞SW480凋亡的作用机制可能与caspase-3、caspase-9、p21的上调和survivin的下调相关。

黄芪及其有效成分主要通过外源性途径和内源性途径活化caspase级联反应、调控BCL-2家族凋亡相关蛋白(Bax、Bcl2等)诱导结直肠癌细胞凋亡。

2.3 调节自噬

自噬是一种细胞内降解过程,可去除不必要或功能失调的细胞成分,并将其回收以用于其他细胞的功能。研究表明自噬在肿瘤的发生发展中具有促癌和抑癌双重作用,其作用与肿瘤分期、生物学和肿瘤微环境密切相关^[42]。研究发现^[40],黄芪多糖可以上调自噬相关蛋白Class III PI3K、Beclin1、mTORC的表达水平。同时,自噬拮抗剂可抑制由黄芪多糖诱导的结肠癌干细胞中LC3-I向LC3-II的转化及mTORC蛋白含量的升高。这表明黄芪多糖可通过诱导自噬,促进结肠癌干细胞死亡。郅强等^[43]通过体内外实验发现黄芪多糖通过调节人结肠癌细胞HCT-116和结肠癌小鼠肿瘤中自噬相关蛋白LC3B II/I及p62蛋白的表达,抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路相关蛋白p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt及p-mTOR/mTOR的表达,诱导结直肠癌细胞自噬的发生,从而发挥抗结直肠癌的作用。调节自噬可能成为结直肠癌防治研究的潜在方向。

2.4 抑制结直肠癌细胞侵袭和转移

细胞迁移和侵袭是癌细胞转移播散和转移形成的关键,转移是结直肠癌死亡的主要原因^[44]。吴幸冬等^[45]通过体外研究发现黄芪-莪术能够通过上调CT26细胞中E-cadherin、抗癌1号蛋白(KAI1)、抑癌基因张力蛋白同源10号染色体缺失的磷酸酶基因(PTEN)的表达,降低缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、基质蛋白酶诱导因子(CD₁₄₇)的表达增强CT26细胞Ca²⁺及非Ca²⁺依赖性的同质性黏附能力,同时影响整合素介导的黏附功能及调控基质金属蛋白酶(MMPs)降低细胞与细胞外基质的黏附能力,从而抑制结肠癌细胞CT26的迁移。研究表明^[46],黄芪甲苷直接灌胃给药能使肝脏转移灶数目减少,Jumonji结构域包含蛋白3(JMJD3)、骨桥蛋白

(OPN)表达显著降低,第27位赖氨酸三甲基化的组蛋白H3(H3K27me₃)蛋白表达升高,证明黄芪甲苷能够调控外泌体介导的JMJD3/H3K27me₃/OPN通路抑制结直肠癌肝转移。LIU等^[47]研究发现黄芪-莪术可能通过调节CXCL8/CXCR2趋化因子轴的相关蛋白表达水平,抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路,从而抑制EMT过程,在结肠癌患者中表现出抗肝转移的作用。王奇钰等^[48]研究表明黄芪多糖可以抑制结直肠癌细胞中淋巴管内皮受体1(LYVE-1)和VEGF-C的表达,抑制淋巴管的生成,从而发挥抗结直肠癌淋巴转移作用。刘甜甜等^[49]研究发现黄芪-莪术-重楼配伍可能通过抑制RhoA/ROCK通路的激活,增强闭锁小带蛋白1(ZO-1)的表达,维护血管的通透性与屏障功能,从而抑制结肠癌HCT116细胞跨血管内皮血行转移。黄芪及其有效成分可能通过多种途径抑制结直肠癌细胞的转移和侵袭,包括调节多种蛋白的表达水平、抑制信号通路、影响细胞黏附能力等,显示出其潜在的抗转移作用。

2.5 调控肿瘤微环境

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是一个复杂的系统,由肿瘤的非恶性细胞和成分组成,如免疫细胞、浸润性炎症细胞、肿瘤相关成纤维细胞、骨髓来源的造血和内皮细胞以及与肿瘤形成复杂串扰的细胞外基质。TME与癌细胞的相互作用是肿瘤发展、进展和耐药性的原因^[50]。研究表明^[51],黄芪多糖可以降低结直肠癌术后患者炎症指标NLR、PLR以及CRP及血清外泌体TGF- β 1的表达水平,起到抗肿瘤免疫抑制及肿瘤转移的作用。王雅楠等^[52]认为黄芪多糖联合5-FU能够改善脾脏及肿瘤微环境免疫状态,协同抑制吡嗪胺-2,3-双加氧酶1(IDO1)的表达,增加瘤内CD₈⁺T细胞浸润,提高T细胞途径免疫功能。这说明黄芪多糖在调节免疫和肿瘤炎症微环境方面具有重要作用,有望成为结直肠癌肿瘤微环境研究和治疗的新型药物。

2.6 增强免疫功能

肿瘤的发生发展与机体免疫功能密切相关,肿瘤患者体内释放的免疫抑制因子,肿瘤相关的免疫细胞异常,免疫抑制性肿瘤微环境的形成致使肿瘤细胞发生免疫逃逸,导致机体免疫功能降低,促进肿瘤发展^[53]。研究发现^[54],黄芪活性成分环黄芪素通过抑制组织蛋白酶B(CTSB)介导的溶酶体中主要组织相容性复合物I(MHC-I)的降解,促进了MHC-I向细胞膜的重新聚集,进而增强癌细胞的抗原呈递能力,增强CD₈⁺T细胞的杀伤作用。同时也能缓解CD₈⁺T细胞的耗竭状态。此外,与PD-1抗体协同作用,它可以更好地防止肿瘤免疫逃逸,有效地杀死癌细胞。CHANG等^[55]研究发现,黄芪提取物(PG2)可通过蛋白激酶B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶标(mTOR)/核糖体蛋白S6激酶 β -1(p70S6K)通路下调CT26结肠癌细胞表面PD-L1的表达,调节免疫检查点来降低肿瘤免疫耐受性和增强化疗。侯燕敏等^[56]临床研究发现,黄芪破壁饮片可以上调结直肠癌患者外周血中IgA、IgG、CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺水平,下调CD₈⁺水平,从而提高患者免疫力,协同化疗药物发挥抗癌作用。樊占兵等^[57]动物实验发现黄芪注射液可以增加T淋巴细胞亚群CD₃⁺、CD₄⁺的数

量及CD₄⁺/CD₈⁺比例、增强自然杀伤细胞、T淋巴细胞对肿瘤细胞的杀伤力,增强免疫功能。这些结果表明黄芪及其活性成分可通过改善机体免疫应答、提高机体免疫功能发挥抗结直肠癌作用,有望成为替代免疫疗法的潜在药物。

2.7 逆转化疗药物耐药性

肿瘤化疗药物耐药影响着化疗的疗效和肿瘤的治疗结果。深入研究和开发新的治疗策略以应对化疗药物耐药机制对于提高肿瘤治疗成功率和患者生存率至关重要。相关研究发现黄芪多糖可以通过抑制NF-κB信号通路来提高肿瘤细胞对5-FU的敏感性^[40]。XIE等^[58]研究发现黄芪甲苷可以通过抑制结直肠癌细胞中NOTCH3的mRNA和蛋白表达增强结直肠癌细胞对顺铂药物的化疗敏感性。研究表明^[59],黄芪甲苷可以通过诱导miR-134的表达来抑制结直肠癌的EMT,并靶向抑制cAMP反应性元件结合蛋白1(CREB1)的表达,从而增加结直肠癌细胞对奥沙利铂的敏感性。以上研究结果可为增强结直肠癌对化疗药物的敏感性的新治疗策略提供了新的见解。

2.8 减轻化疗不良反应

化疗药物可导致恶心呕吐、造血功能障碍、骨髓抑制、脱发等多种不良反应,对患者的生活质量和身体健康造成一定影响。及早识别和有效管理这些不良反应能够帮助患者更好地应对化疗过程中的各种挑战。侯燕敏等^[56]临床研究发现,黄芪破壁饮片能有效降低化疗期间恶性呕吐发作频率及持续时间,降低消化道不良反应的总发生率,缓解乏力、盗汗、腰酸背痛等全身症状的发生。王雅楠等^[52]研究发现黄芪多糖联合5-FU能够有效降低单独使用5-FU引起的胃肠道不良反应。黄芪在结直肠癌治疗中起到减毒增效的作用,提高患者化疗的依从性,在辅助治疗中具有一定的潜在价值。

3 小结

本研究通过查阅并总结近年来黄芪相关方剂、药对及其活性成分在治疗结直肠癌方面的相关性文献发现:(1)临床上用于治疗结直肠癌的中药复方中黄芪的使用频率极高,黄芪相关中药方剂在抗结直肠癌中具有提高机体免疫功能、缓解临床症状、降低化疗药物毒性、提高生活质量的重要作用,尤其适用于结直肠癌术后、放疗后及结直肠癌晚期患者。从中医角度来说这类患者往往正气大伤而癌浊之邪未去,属虚证夹实,方中黄芪以扶正为主而为君药,剂量较大,临床研究剂量多为30g。(2)黄芪-莜术药对在分子生物学水平上被证实具有良好的抗结直肠癌作用,配比为2:1的剂量对实验研究效果最佳,可为临床复方配伍提供依据和参考,其安全性和有效性进行评估有待进一步证实。(3)黄芪单体成分多样,其中黄芪多糖和黄芪甲苷研究最为深入,未来黄芪多糖和黄芪甲苷可能作为结直肠癌靶向精准治疗药物进行开发并实现临床转化。(4)黄芪及其有效成分抗结直肠癌机制极为复杂,其内在机制可能与抑制肿瘤细胞增殖,诱导凋亡和自噬导致的细胞死亡,抑制肿瘤细胞侵袭和转移,改善肿瘤微环境,增强机体免疫功能,降低化疗药物不良反应等相关,在此基础上应对其有效作用机制研究进行更深层

次的研究,为临床用药和对抗结直肠癌新药的研发提高更有力的证据。

除此之外,对于黄芪抗结直肠癌相关研究存在以下一些问题:(1)黄芪相关方剂研究多为临床观察,研究方向多局限于免疫调节和减毒增效方面;黄芪药对和单体成分机制研究多集中于细胞和动物实验,缺乏临床用药相关研究。(2)黄芪单体成分的研究主要为黄芪多糖和黄芪甲苷,对于其他活性成分研究较少。(3)研究机制在预防和降低结直肠癌细胞化疗药物耐药性及药物毒性方面研究较少。未来我们需要进一步深入探讨这些不足之处,为临床提供更充足的证据。

综上,将黄芪相关方剂、药对及有效成分抗结直肠癌的已有细胞和动物实验成果转化为临床成果,需对其有效作用机制展开更深入、系统、全面地研究,并积极开展临床用药研究,这对抗肿瘤新药的研发以及中医临床遣方用药具有重要的指导意义。◆

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, 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.
- [2] 王少明, 郑荣寿, 韩冰峰, 等. 2022年中国人群恶性肿瘤发病与死亡年龄特征分析 [J]. 中国肿瘤, 2024, 33 (3): 165-174.
- [3] 肖铃, 商健. 中西医结合治疗大肠癌的研究进展 [J]. 癌症进展, 2022, 20 (2): 127-129.
- [4] 唐琪琳, 杨帆, 王学岭. 大肠癌的中医病因病机及治疗研究概况 [J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32 (1): 216-219.
- [5] 侯道瑞, 杨为伟, 王瑛, 等. 国医大师刘志明运用调气和血攻毒法治疗结肠癌经验 [J]. 中医药导报, 2023, 29 (11): 169-172.
- [6] 张锡磊, 霍介格. 国医大师周仲瑛从脾虚胃弱、湿热浊瘀论治大肠癌的经验 [J]. 江苏中医药, 2018, 50 (1): 16-17.
- [7] 夏淑敏, 马科, 伏柏浓, 等. 马科教授从“虚、实”辨证论治大肠癌经验总结 [J]. 中国民族民间医药, 2019, 28 (24): 65-67.
- [8] 李宝乐, 李小江, 李小叶, 等. 贾英杰教授运用黜浊培本理论防治结肠癌的经验探讨 [J]. 天津中医药, 2022, 39 (4): 433-437.
- [9] 刘佳琴, 罗吉, 杨晓, 等. 蒋益兰教授从“虚、瘀、毒”论治大肠癌经验 [J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40 (4): 482-485.
- [10] 屈芸, 朱磊, 左武琪, 等. 国医大师徐景藩治疗消化道肿瘤经验探要 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36 (2): 834-836.
- [11] 冉剑波, 赵素兵, 谭忠文, 等. 中医药在肿瘤患者防治中的基础研究进展 [J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2022, 6 (7): 135-138.
- [12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 315.
- [13] 江远玲, 冯楠, 邵欣宇, 等. 黄芪的现代药理作用研究进展 [J]. 西南医科大学学报, 2023, 46 (5): 456-460, 463.
- [14] 王曦好, 吴行, 石齐, 等. 基于临床疗效评价和数据挖掘探究晚期结直肠癌中药用药规律 [J]. 四川中医, 2022, 40 (11): 77-81.
- [15] 李显晶, 宋程, 王淳, 等. 国医大师潘敏求治疗结直肠癌的用药规律分析 [J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42 (12): 1966-1972.
- [16] 曾瑜, 李忠. 基于数据挖掘探析李忠教授治疗结直肠癌的用药规律 [J]. 中国医药导报, 2023, 20 (28): 155-159.
- [17] 易天霞, 宋程, 唐蔚, 等. 基于数据挖掘分析蒋益兰治疗大肠癌用药规律 [J]. 湖南中医杂志, 2022, 38 (5): 28-31, 36.
- [18] 刘艺. 黄芪桂枝五物汤对大肠癌术后患者免疫功能及血清VEGF、TGF-β、MMP-9水平的影响 [J]. 光明中医, 2021, 36 (20): 3392-3394.
- [19] 江静, 肖刚, 罗璐, 等. 固正消癌方联合卡培他滨和奥沙利铂方案治疗晚期结肠癌疗效及对免疫功能的影响 [J]. 现代中

- 中西医结合杂志,2023,32(3):376-380.
- [20] 赵耀,冯莉,杜峰. 参芪扶正汤联合阿帕替尼治疗晚期结肠癌临床研究[J]. 新中医,2021,53(24):127-131.
- [21] 陈向文,姜亚君,于林冲,等. 扶正解毒汤对结肠直肠癌术后化疗患者免疫功能及不良反应的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2022,31(23):3318-3321,3326.
- [22] 万林鹭,梁研,孙若岚,等. 基于PTP1B探讨芪术抗癌方调控同、异源黏附串扰抑制结肠癌转移的作用机制[J]. 北京中医药大学学报,2024,47(2):249-259.
- [23] 王玉坤,孙适然,张津铖,等. 调脾安肠方对裸鼠结肠癌肝转移灶miR-34a-5p、Notch1/NF- κ B表达的影响[J]. 环球中医药,2024,17(3):407-413.
- [24] 魏巍,王冰瑶. 芪术及其主要成分的药理作用研究进展[J]. 药物评价研究,2022,45(10):2154-2160.
- [25] 刘夫艳,唐德才,谭喜莹. 黄芪-芪术药对基于网络药理学的抗大肠癌分子机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(13):176-185.
- [26] 孙若岚,唐德才,顾俊菲. 黄芪-芪术配伍对结肠癌原位移植瘤小鼠模型抗结肠癌生长转移的干预效应研究[J]. 中国中药杂志,2021,46(9):2267-2275.
- [27] 丁倩倩,陈威,辛芸芸,等. 黄芪抗肿瘤活性成分及其作用机制研究进展[J]. 中华中医药学刊,2023,41(10):113-118+278.
- [28] 李瑞,王宇. 黄芪多糖的抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 西部中医药,2022,35(9):150-154.
- [29] 孟丹丹,李宗新,贾瑞雪,等. 黄芪甲苷抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 中草药,2023,54(3):1002-1009.
- [30] 何嘉郡,秦晨,贺廉清,等. 黄芪黄酮类成分及其药理作用研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2024,26(1):112-119.
- [31] HU Y, ZHAI W, TAN D, et al. Uncovering the effects and molecular mechanism of Astragalus membranaceus (Fisch.) Bunge and its bioactive ingredients formononetin and calycosin against colon cancer: An integrated approach based on network pharmacology analysis coupled with experimental validation and molecular docking[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1111912.
- [32] PARK D, JUNG JH, KO HM, et al. Antitumor effect of cycloastragenol in colon cancer cells via p53 Activation[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(23): 15213.
- [33] 陶靖,孙瑞倩,顾茹辛,等. 黄芪芪术药对通过调控缺氧诱导因子及肿瘤干细胞化抑制结肠癌进展并增强5-FU疗效的机制研究[J]. 中国中药杂志,2024,49(4):1044-1051.
- [34] 梁立,齐卓操,杨心玥,等. 黄芪芪术联合5-氟尿嘧啶对CT26.WT原位移植瘤小鼠CXCL10/CXCR3轴和CCL3/CCR5轴表达的影响[J]. 北京中医药大学学报,2022,45(1):62-72.
- [35] 顾俊菲,孙若岚,刘夫艳,等. 黄芪-芪术配伍对结肠癌原位移植瘤模型小鼠SDF-1/CXCR4/NF- κ B信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(21):63-72.
- [36] 宋鑫,张俊,魏立强,等. 黄芪多糖抑制结肠癌HT-29细胞生长作用研究[J]. 重庆医学,2019,48(17):2899-2902.
- [37] SUN P, LIU Y, WANG Q, et al. Astragaloside IV inhibits human colorectal cancer cell growth [J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2019, 24(3): 597-606.
- [38] WANG S, MOU J, CUI L, et al. Astragaloside IV inhibits cell proliferation of colorectal cancer cell lines through down-regulation of B7-H3 [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 102: 1037-1044.
- [39] 杨琦,孙正,朱亦逊,等. 黄芪-芪术配伍调控EMT对结肠癌HT-29细胞增殖、迁移和侵袭能力的影响[J]. 中国中药杂志,2023,48(3):736-743.
- [40] 李成军,沈光辉. 黄芪多糖通过诱导自噬作用促进结肠癌干细胞凋亡的机制[J]. 中华中医药杂志,2022,37(4):2274-2279.
- [41] 平娟,周莉莉,李东换,等. 黄芪多糖(Aps)与5-Fu联合对结肠癌细胞SW480凋亡诱导及分子机制研究[J]. 今日药学,2023,33(9):652-656,664.
- [42] DEBNATH J, GAMMOH N, RYAN KM. Autophagy and autophagy-related pathways in cancer [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2023, 24(8): 560-575.
- [43] 鄧强,张楠,冯光玲,等. 基于PI3K/Akt/mTOR信号通路探讨黄芪多糖对结肠癌自噬的影响[J]. 天津医药,2023,51(3):240-245.
- [44] DOU R, LIU K, YANG C, et al. EMT-cancer cells-derived exosomal miR-27b-3p promotes circulating tumour cells-mediated metastasis by modulating vascular permeability in colorectal cancer [J]. Clin Transl Med, 2021, 11(12): e595.
- [45] 吴幸冬,唐德才. 黄芪配伍芪术对小鼠结肠癌细胞CT26黏附和迁移能力的影响[J]. 中医杂志,2020,61(13):1176-1183.
- [46] 李玲,季青,周晶. 黄芪甲苷调控外泌体介导的JMJD3/H3K27me3/OPN通路抗结肠癌肝转移机制研究[J]. 上海中医药杂志,2023,57(11):42-49.
- [47] LIU F, LIANG Y, SUN R, et al. Astragalus mongholicus bunge and curcuma aromatica salish. inhibits liver metastasis of colon cancer by regulating EMT via the CXCL8/CXCR2 axis and PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. Chin Med, 2022, 17(1): 91.
- [48] 王奇钰,吴晗,唐立焱,等. 黄芪多糖对VEGF-C表达的抑制与结肠癌细胞内淋巴管生成的相关性研究[J]. 西部中医药,2023,36(3):47-51.
- [49] 刘甜甜,卞勇,关汉卿,等. 黄芪-芪术-重楼配伍降低血管内皮通透性抑制结肠癌转移作用的研究[J]. 南京中医药大学学报,2022,38(2):115-121.
- [50] PITT JM, MARABELLE A, EGGERMONT A, et al. Targeting the tumor microenvironment: removing obstruction to anticancer immune responses and immunotherapy [J]. Ann Oncol, 2016, 27(8): 1482-92.
- [51] 鄧强,张楠,孙维义,等. 黄芪多糖对结肠癌根治术后患者的影响[J]. 光明中医,2023,38(9):1678-1681.
- [52] 王雅楠,归明彬,屈莲平,等. 黄芪多糖抑制结肠癌肿瘤微环境IDO1的表达增加瘤内CD8⁺T细胞浸润[J]. 中国中药杂志,2023,48(17):4722-4730.
- [53] 张媛鑫,彭孟凡,王雪,等. 免疫逃逸对肿瘤发生发展的影响及中医药干预[J]. 中华中医药学刊,2023,41(10):192-196.
- [54] DENG G, ZHOU L, WANG B, et al. Targeting cathepsin B by cycloastragenol enhances antitumor immunity of CD8 T cells via inhibiting MHC-I degradation [J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(10): e004874.
- [55] CHANG HL, KUO YH, WU LH, et al. The extracts of Astragalus membranaceus overcome tumor immune tolerance by inhibition of tumor programmed cell death protein ligand-1 expression [J]. Int J Med Sci, 2020, 17(7): 939-945.
- [56] 侯燕敏,郭连萍. 黄芪对结肠癌化疗患者免疫功能及不良反应的影响[J]. 实用中医内科杂志,2023,37(12):118-120.
- [57] 樊占兵,李明,魏双江,等. 黄芪注射液对荷结肠癌小鼠免疫功能低下的正向调节作用研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(7): 492-493, 495.
- [58] XIE T, LI Y, LI SL, et al. Astragaloside IV enhances cisplatin chemosensitivity in human colorectal cancer via regulating NOTCH3 [J]. Oncol Res, 2016, 24(6): 447-453.
- [59] YE Q, SU L, CHEN D, et al. Astragaloside IV induced miR-134 expression reduces EMT and increases chemotherapeutic sensitivity by suppressing CREB1 signaling in colorectal cancer cell line SW-480 [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 43(4): 1617-1626.
- [60] 赵媛媛,张楠,孙维义,等. 黄芪多糖对裸鼠结肠癌移植瘤的抑制作用[J]. 郑州大学学报(医学版),2021,56(3):375-379.
- [61] 侯本超,何志坚,刘海云,等. 黄芪甲苷对结肠癌HCT116细胞增殖、迁移及侵袭的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(5): 144-149.
- [62] 陈攀丽,唐建荣,张逸强. 黄芪甲苷对人结肠癌SW480细胞系增殖和凋亡的影响[J]. 肿瘤防治研究,2019,46(8):702-706.