

中药干预相关信号通路防治结直肠癌及癌前病变研究进展

刘超越¹, 王汉^{2,3}, 杜宇², 尹玉², 金同会¹, 李玉国^{4*}, 赵景明^{2*}

(1. 长春中医药大学中医学学院, 吉林 长春 130117; 2. 长春中医药大学附属医院, 吉林 长春 130021; 3. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700; 4. 长春中医药大学基础医学院, 吉林 长春 130117)

摘要: 结直肠癌是全球高发恶性肿瘤, 当前治疗以手术、放化疗为主, 但患者长期生存质量差、化疗不良反应显著, 癌前病变诊疗方向不明。中药凭借多靶点、多层次调控信号通路的特性, 在结直肠癌及癌前病变防治中展现整体调节与“既病防变”优势。本文阐释 Wnt/ β -catenin、PI3K/Akt/mTOR、AMPK 等信号通路在结直肠癌发生发展中的核心作用, 探讨中药活性成分及其复方通过干预上述信号通路抑制肿瘤恶性行为的机制, 如姜黄素抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路, 红景天苷调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 参白解毒方、黄芩汤等复方实现多信号通路协同; 网络药理学助力验证“成分-靶点-疾病”关联, 可通过重塑肠道菌群, 经“菌群-代谢物-信号通路”轴改善微环境。本文指出, 当前研究存在实验标准不统一等局限, 未来需建立标准化体系、深化菌群-信号通路机制, 推动中医药临床转化, 以期对结直肠癌及癌前病变防治提供中西医协同策略。

关键词: 中药; 结直肠癌; 癌前病变; Wnt/ β -catenin 信号通路; PI3K/Akt/mTOR 信号通路; AMPK 信号通路

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)02-0534-09

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.02.026

结直肠癌是全球高发恶性肿瘤, 致死率居癌症第二位, 2022 年全球新增 193 万例、致死 93 万例, 中国新发病例占全球的 26.8%^[1]。2024 年发病率较 2022 年上升 4.2%, 小于 50 岁患者占比达 12.7%, 且进展速度比老年患者快 30%^[2]。结直肠癌癌前病变指高风险肠道上皮病变, 包括传统腺瘤、无蒂锯齿状病变等^[3]。中医将结直肠癌癌前病变及早期癌变归为“肠覃”“肠澼”等范畴。其核心病机为本虚标实, 脾胃虚弱为本, 湿热瘀毒内蕴为标。发病多因饮食不节、情志失调致脾胃运化失常, 湿浊内生郁而化热下注大肠, 或气滞血瘀与湿热搏结壅阻肠络, 渐成息肉; 迁延则耗伤正气, 致脾肾阳虚或气血亏虚, 邪毒蚀伤肠络成恶疮^[4]。

西医疗疗结直肠癌以手术、化疗、放疗、靶向及免疫疗法为核心^[5], 但患者长期生存质量与预后不佳, 化疗常伴严重不良反应^[6]。癌前病变干预也依赖手术与药物, 临床负担重。中药则可通过复方及活性成分多信号通路协同调控, 促肿瘤细胞程序性死亡, 提升免疫清除效率^[7]。不过现有中医研究存在实验标准不统一、机制阐释不足等问题, 制约转化^[8]。本文聚焦细胞信号传导机制,

评述中药调控核心信号通路防治结直肠癌及癌前病变的证据, 探讨其分子基础与应用潜力, 以期构建规范化研究体系提供理论依据。

1 Wnt/ β -catenin 信号通路

1.1 Wnt/ β -catenin 信号通路与结直肠癌及癌前病变 Wnt/ β -catenin 信号通路是调控胚胎发育、细胞增殖和干细胞维持的高度保守信号通路, 也是结直肠癌发生发展中最关键且最常异常激活的信号通路之一^[9]。在无 Wnt 配体刺激时, 胞质中 β -catenin 蛋白被由腺瘤性息肉蛋白 (adenomatous polyposis coli protein, APC)、轴蛋白 (axin protein, Axin)、糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β) 等构成的“破坏复合物”捕获, 经磷酸化标记后通过泛素-蛋白酶体途径降解^[10]。当 Wnt 配体与细胞膜上的卷曲受体和低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6 结合后, 可抑制破坏复合物的形成, 导致 β -catenin 在胞浆内稳定积累并转入细胞核内^[11]。在细胞核中, β -catenin 与 T 细胞因子 (T-cell factor, TCF) / 淋巴样增强因子转录因子家族结合, 形成复合物, 激活下游靶基因的转录^[12]。Wnt/ β -catenin 信号通路的异常持续

收稿日期: 2025-11-18

基金项目: 吉林省自然科学基金面上项目 (YDZJ202401132ZYTS)

作者简介: 刘超越 (2000—), 女, 硕士在读, 从事中医肛肠临床研究。E-mail: lcy-0915@hotmail.com

* 通信作者: 李玉国 (1992—), 男, 博士, 讲师, 从事中医临床基础研究。E-mail: lyg339@163.com

赵景明 (1977—), 男, 硕士, 主任医师, 硕士生导师, 从事中医肛肠临床及教学研究。E-mail: zjm-7883312@163.com

激活是结直肠癌发生的核心驱动力^[13]。超过 80% 的散发性结直肠癌存在 APC 基因失活突变，此为 该信号通路失调最常见的原因之一；此外， β -catenin 的激活突变、Axin 突变也可导致 β -catenin 稳定积累^[14]。研究表明，活化的 β -catenin/TCF 复合物通过使髓细胞瘤病毒癌基因（myelocytomatosis oncogene, c-Myc）等 mRNA 表达升高，促进细胞周期进程、抑制凋亡、维持肿瘤干性及诱导上皮-间质转化（epithelial-mesenchymal transition, EMT）等过程，直接促进结直肠上皮细胞的恶性转化、异

常增殖、侵袭和转移，其还可诱导血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）等因子表达，进一步支持结直肠癌的生长和扩散^[15]。研究证实，结直肠癌中 Wnt/ β -catenin 信号通路异常激活还可通过 β -catenin/TCF4/白细胞介素（interleukin, IL）-17 轴诱导肿瘤微环境炎症，该轴与核梭杆菌相对丰度正相关。综上所述，中药在阻断信号通路的同时不排除通过调节肠道菌群靶向治疗结直肠癌的可能^[16]，见图 1。

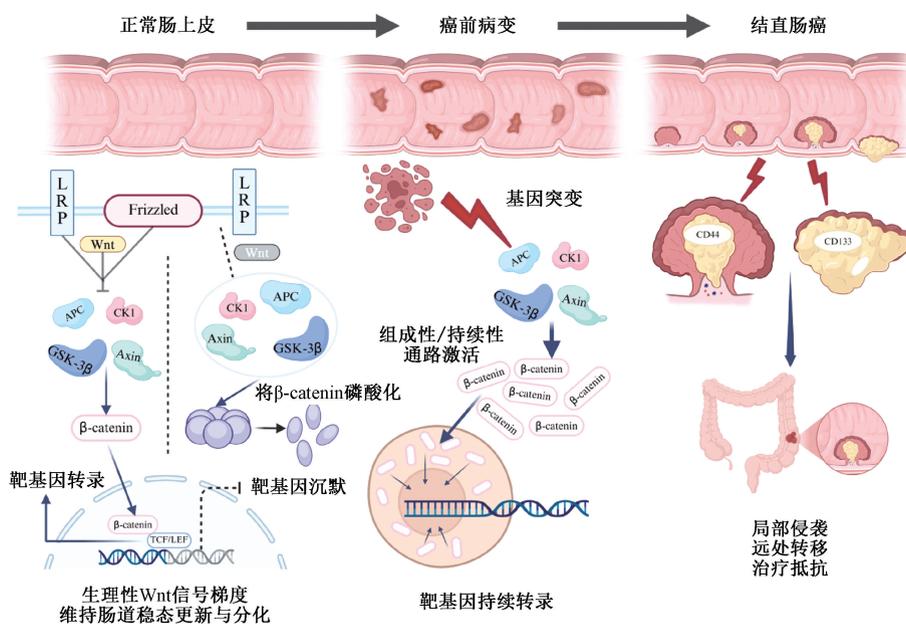


图 1 Wnt/ β -catenin 信号通路调控结直肠癌及癌前病变分子机制

1.2 中药调控 Wnt/ β -catenin 信号通路干预结直肠癌与癌前病变 中药活性成分调控 Wnt/ β -catenin 信号通路防治结直肠癌及癌前病变的机制已逐步明确。姜黄素作为姜黄的主要活性成分，具有抗炎、抗氧化作用^[17]，其通过抑制炎症介导的 Wnt 信号通路激活降低大鼠结肠 β -catenin 和下游增殖细胞核抗原（proliferating cell nuclear antigen, PCNA）蛋白表达，减少异常隐窝病灶，还可降低肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor- α , TNF- α ）、环氧合酶-2（cyclooxygenase-2, COX-2）mRNA 及蛋白表达，升高抗氧化因子核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2）水平，改善微环境增强抑制^[18-19]。白藜芦醇存在于虎杖等中药中，可激活 Nrf2 表达，破坏 β -catenin 破坏复合体，维持其正常降解，避免 Wnt 信号通路异常激活阻断炎症性肠病及癌变进程^[19]。

中药复方依托多成分、多靶点的优势，在调控

该信号通路方面展现独特价值。自拟参白解毒方可抑制 Wnt5a 配体表达与 β -catenin 积累，阻断信号通路异常活化，逆转 EMT 并降低肿瘤干细胞标志物 CD44、CD133 表达，抑制细胞增殖、迁移及恶变^[20-21]。愈溃宁方灌肠可激活 GSK3 β 表达，促进 β -catenin 磷酸化降解，延缓溃疡性结肠炎恶变^[22]。健脾清热活血方可降低表皮生长因子水平，抑制蛋白激酶 B（protein kinase B, Akt）激活，减弱 Akt 对 GSK3 β 的抑制，进而抑制肠上皮异常增殖并促进黏膜修复^[23]。蛋白质调节因子 1（protein regulator of cytokinesis 1, PRC1）高表达与结直肠癌不良预后相关，可维持 Wnt 信号通路转录活性^[24-25]。葛根芩连汤能降低 PRC1 磷酸化水平，介导有丝分裂进程以抑制 Wnt 信号通路活化与肿瘤发展^[26]。黄芩汤能抑制该信号通路、减少 CD44 等肿瘤干细胞相关基因转录，进一步抑制 EMT 相关蛋白表达并诱导肿瘤细胞凋亡^[27]。

综上所述，Wnt/ β -catenin 信号通路异常激活是结直肠癌及癌前病变发生的核心驱动，中药单体及复方均展现出精准调控该信号通路的优势，契合中医“既病防变”理念。中药活性成分如姜黄素从不同节点抑制信号通路活化，实现“一药多效”的辨证施治效果；中药复方更显中医整体观，参白解毒方降低 Wnt5a 表达，愈溃宁方激活 GSK3 β 表达，兼顾癌前病变逆转与肿瘤抑制，体现“方证对应”的精准性。中药通过多成分协同干预信号通路，既抑制肿瘤恶性表型，又促黏膜修复，调节免疫，为结直肠癌及癌前病变防治提供了符合中医扶正祛邪思路的有效策略。

2 PI3K/Akt/mTOR 信号通路

2.1 PI3K/Akt/mTOR 信号通路与结直肠癌及癌前病变

磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) /Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路是调控细胞生长、增殖、代谢、存活、血管生成的

核心信号通路，在结直肠癌中异常激活频率极高，是驱动结直肠癌发生发展与治疗抵抗的关键。其经典激活过程为生长因子结合受体引发受体活化并激活 PI3K 表达；PI3K 催化生成第二信使磷脂酰肌醇-3, 4, 5-三磷酸，募集 Akt 至细胞膜，经磷酸肌醇依赖性激酶 1 和 mTORC2 磷酸化激活 Akt^[28]；活化的 Akt 会抑制结节性硬化复合物 2 (tuberous sclerosis complex 2, TSC2) 表达，解除其对脑富集 RAS 同源蛋白 (ras homolog enriched in brain, Rheb) 的抑制，使 Rheb-三磷酸鸟苷复合物积累，最终激活 mTORC1^[29]。结直肠癌中该信号通路组成性激活常见，机制包括 PI3KCA 激活突变，磷酸酶和张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 缺失、失活、表达降低，上游受体过表达或持续激活。活化的 Akt 和 mTORC1 通过抑制促凋亡蛋白、激活抗凋亡信号通路、促进细胞周期等，推动结直肠癌细胞增殖、存活、侵袭转移及耐药^[30]，见图 2。

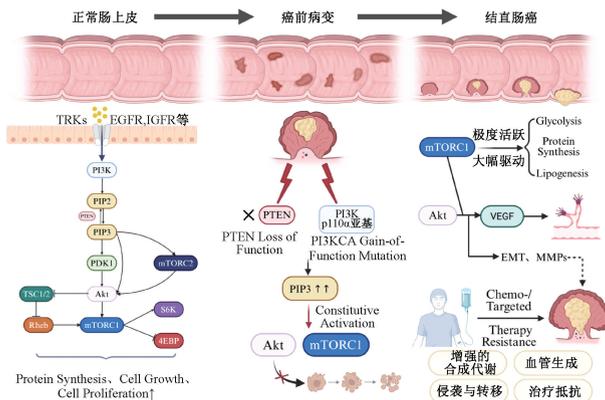


图 2 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调控结直肠癌及癌前病变分子机制

2.2 中药调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路干预结直肠癌与癌前病变

中药活性成分可通过干预 PI3K/Akt/mTOR 信号通路关键节点发挥抗肿瘤作用。黄芩苷能抑制 PI3K/Akt 信号通路，减少 Akt1 磷酸化，升高促凋亡蛋白如 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax) 表达，降低抗凋亡蛋白如 B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 表达，阻滞细胞周期，抑制肿瘤细胞增殖^[31]。白及二氢菲类化合物能抑制表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) / PI3K/Akt 信号通路，降低 PI3K、Akt 表达，减少 IL-6 等炎性因子释放，缓解结肠炎症^[32]。红景天苷能抑制 PI3K、Akt、mTOR 磷酸化，还可升高微管相关蛋白 1A/1B 轻链 3 (microtubule-associated

protein 1A/1B-light chain 3, LC3) II/LC3 I、Beclin-1 表达，降低 Bcl-2/Bax 比值，诱导自噬凋亡，抑制 HT-29 细胞增殖^[33]。牛樟芝的主要活性成分倍半萜内酯^[34]和从紫苏中提取的紫苏醛^[35]也被证实能够通过调控 PI3K/Akt 信号通路削弱肿瘤的自我更新能力、促进自噬以发挥抗肿瘤作用。

健脾清热活血方可降低 p-Akt 表达，介导细胞周期蛋白依赖性激酶 1 (cyclin-dependent kinase 1, CDK1) 表达，改善结肠炎癌变小鼠黏膜功能，修复黏膜^[36]。安正抗癌方能调控 PI3K/Akt 信号通路及糖酵解关键酶活性，抑制结直肠癌糖酵解^[37]。网络药理学和实验研究证实，芍药汤可调控 PI3K/Akt/mTOR 等信号通路，靶向 IL-6 等核心靶点，实现抗炎、修复肠道作用^[38]。

综上所述, PI3K/Akt/mTOR 信号通路是结直肠癌细胞功能调控核心, 常因 PI3KCA 突变、PTEN 失活等异常激活, 驱动结直肠癌进展与耐药。中药可精准靶向该信号通路, 活性成分精准干预节点, 复方多靶点保护黏膜, 调节代谢, 为结直肠癌及癌前病变防治提供中西医协同思路。

3 AMPK 信号通路

3.1 AMPK 信号通路与结直肠癌及癌前病变 AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 是由 α (催化亚基)、 β 、 γ (调节亚基) 构成, 是维持细胞能量稳态的核心丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。其激活途径有 2 条, 分别为经典途径和非经典途径。经典途径由单磷酸腺苷 (adenosine monophosphate, AMP)、腺苷-5'-二磷酸 (adenosine diphosphate, ADP) 表达升高引起, 两者结合 γ 亚基致构象变化, 使 α 亚基 Thr172 暴露并被上游激

酶磷酸化激活^[39]。非经典途径由钙离子启动, 钙离子/钙调蛋白复合物激活钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶 2, 进而磷酸化 Thr172^[40]。AMPK 在结直肠癌中具有双重作用, 参与肿瘤细胞增殖、自噬等过程^[41]。AMPK 活性降低导致代谢紊乱, 肿瘤细胞借“瓦伯格效应”加速糖酵解供能, 且无法抑制 mTOR, 引发过度增殖与凋亡逃逸^[42]; AMPK 活性升高则可抑制 mTOR 增殖, 但在小鼠转移模型中也能促丙酮酸脱氢酶复合物活化, 加速转移^[43]。此外, 具核梭杆菌可通过升高 miR-130a-3p 表达来抑制 AMPK 活性, 进而激活固醇调节元件结合因子 2 表达, 促进胆固醇合成, 驱动结直肠癌进展。而丁酸则可拮抗此过程, 恢复 AMPK 功能^[44]。中药可通过调节菌群提高丁酸水平, 恢复 AMPK 活性, 有望重整结直肠癌肿瘤细胞代谢平衡, 为结直肠癌治疗提供新方向, 见图 3。

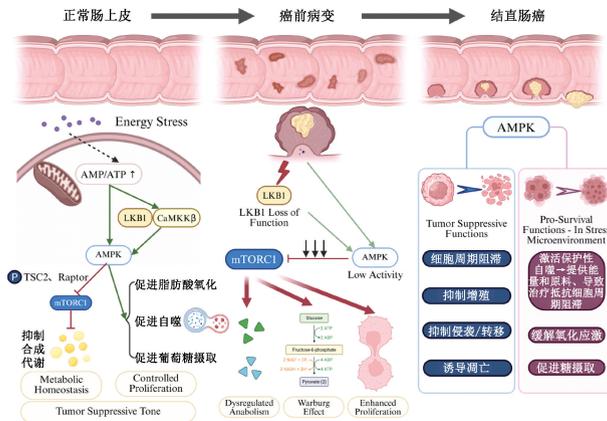


图 3 AMPK 信号通路调控结直肠癌及癌前病变分子机制

3.2 中药调控 AMPK 信号通路干预结直肠癌与癌前病变 中药活性成分可靶向调节 AMPK 信号通路, 干预结直肠癌及癌前病变 (如腺瘤性息肉)。姜黄素能激活 AMPK 活性, 促进 AMPK 磷酸化, 进一步抑制 mTOR 活性, 增强腺瘤细胞自噬, 同时修复肠道黏膜屏障, 抑制炎症反应^[45]。肉桂单宁 D1^[46]、薯蓣皂苷^[47] 等则通过 AMPK/mTOR 信号通路促进自噬、抑制氧化应激, 恢复辅助性 T 细胞/调节性 T 细胞平衡以改善肠道炎症, 阻断炎症癌转化。

中药复方依托多组分协同优势精准调控 AMPK 信号通路。白头翁汤可激活 AMPK 活性, 抑制 mTOR 磷酸化, 升高 LC3 II 水平, 降低 p62 表达以促自噬, 同时增强紧密连接蛋白-1 (zonula occludens-1, ZO-1) 等紧密连接蛋白表达修复肠道屏障, 缓解炎症并抑恶性转化^[48]。黄芩汤通过调控

肠道菌群-脂肪酸代谢-游离脂肪酸受 4 (free fatty acid receptor 4, FFAR4) -AMPK-过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α) 轴介导巨噬细胞极化以调节肠道微生态与免疫炎症^[49]。芍药汤亦能调控 AMPK/核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) /缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α) 信号通路实现抗炎与抗肿瘤的协同作用^[50]。

综上所述, AMPK 是调控细胞能量稳态的保守激酶, 经 AMP/ADP 或钙离子激活, 在结直肠癌中具双向作用, 既能抑制 mTOR 增殖, 又能促转移, 且受肠道微生物调控。这一调控模式提供了“微生态-代谢-信号通路”联动的新思路, 中药活性成分精准干预 AMPK 信号通路节点以抑制异常增殖, 清理病变细胞, 复方则通过多组分协同, 兼顾修复屏障, 调节菌群平衡与抑制炎症, 防止转化。

4 其他信号通路

中药还可通过干预 Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2) /信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、NF-κB 等关键信号通路,在结直肠癌及癌前病变的防治中体现出多靶点、层次化的调控优势。体内外实验及网络药理学验证,左金通过丸对 JAK2/STAT3 信号通路的调控间接抑制结直肠癌细胞的增殖与迁移^[51]。中药活性成分如姜黄素^[52]、黄芩苷^[53]、小檗碱^[54]、雷公藤红素^[55]均能抑制 JAK2/STAT3 磷酸化,降低细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1) 等靶基因表达,诱导结直肠癌细胞周期阻滞、凋亡,抑制迁移侵袭。但雷公藤含有毒成分,临床需严格控制剂量,监测不良反应。姜黄素^[56]、白藜芦醇^[57]、槐果碱^[58]可通过调控 NF-κB 信号通路抑制其磷酸化或阻断 p65 核转位,降低 cyclin D1 表达,诱导结直肠癌细胞凋亡。由薏苡附子败酱散合剂与生乌梅丸加味组成的薏梅败酱方可抑制 NF-κB 活化,减轻 EMT,延缓炎-癌转化^[59]。西黄丸联合奥希替尼可抑肠癌细胞及类器官增殖,其机制与抑

制 c-Jun 氨基末端激酶, (c-Jun N-terminal kinase, JNK) /p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) /NF-κB 信号通路,降低铁死亡相关蛋白表达有关^[60]。苦参碱通过抑制 MAPK 信号通路中 JNK 和细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 的磷酸化,干预该信号通路介导的细胞增殖以阻断 EMT 以抑制侵袭转移^[61]。银莲花苷 B4 的抗溃疡性结肠炎作用依赖于“肠道菌群-短链脂肪酸-芳香烃受体”轴,通过重塑肠道菌群促进丁酸生成,丁酸激活芳香烃受体信号通路,进而抑制肠道氧化应激和 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体,保护肠道屏障^[62]。综上所述,中药通过协同调控多种关键信号轴,在抑制肿瘤增殖、转移,恢复微环境稳态及靶向肿瘤干细胞等方面发挥综合防治效应,进一步凸显其系统调节的整体治疗特色。

中药活性成分及复方对结直肠癌及癌前病变的作用机制见表 1~2。

表 1 中药活性成分干预结直肠癌及癌前病变作用机制

中药活性成分	来源中药	研究对象	给药剂量	作用途径	机制	文献
姜黄素	姜黄	Wistar 大鼠	0.5、1、2 mg/kg	降低 Wnt、β-catenin、PCNA、TNF-α、COX-2 表达,升高 Nrf2 表达	抑制异常增殖,减轻炎症反应及氧化应激	[19]
		C57BL/6 小鼠	50、100 mg/kg	升高 p-AMPK、p-mTOR、LC3 II/LC3 I 比值,降低 TNF-α 表达	参与细胞自噬	[45]
		BALB/c 小鼠	200 mg/kg	降低 p-STAT3、p-JAK2、cyclin D1、Bcl-2 表达	参与细胞自噬,调控细胞凋亡	[52]
		BALB/c 小鼠	5 mg/kg	降低 NF-κB p65、TNF-α、IL-1β 表达	减轻炎症反应及氧化应激	[59]
白藜芦醇	虎杖	Wistar 大鼠	0.5、1、2 mg/kg	升高 Nrf2 表达,降低 β-catenin、Wnt 表达	抑制异常增殖,减轻炎症反应及氧化应激	[19]
		HCT-116 细胞	1、5 μmol/L	降低 HIF-1α、VEGF、p-NF-κB、CD44、CD133 表达	调控细胞凋亡	[57]
黄芩苷	黄芩	BALB/c 小鼠	0.455、0.91、1.82 g/kg	降低 PI3K-Akt、p-Akt1、Bcl-2 表达,升高 Bax 表达	抑制异常增殖,调控细胞凋亡	[31]
二氢菲类化合物	白芨	BALB/c 小鼠	10、20 mg/kg	降低 JAK2、p-STAT3、GPX4 表达	调控铁死亡	[53]
		C57BL/6 小鼠	1、2、4 g/kg	降低 EGFR、PIK3CA、p-Akt、TNF-α、IL-6 表达	减轻炎症反应,减轻黏膜损伤	[32]
红景天苷	红景天	HT29 细胞	0.5、1、2 mmol/L	降低 p-PI3K、Akt、mTOR 表达和 Bcl-2/Bax 比值,升高 LC3II/LC3I 比值	调控细胞凋亡,参与细胞自噬	[33]
倍半萜内酯	牛樟芝	肿瘤类器官移植小鼠	40 mg/kg	降低 PI3K、BRAF、MEK、CD44、IL-6 表达	调控肿瘤微环境	[34]
紫苏醛	紫苏	NXG 裸鼠	100、200 mg/kg	降低 p-PI3K、p-Akt、Bcl-2 表达,升高 Bax 表达	调控细胞凋亡,参与细胞自噬	[35]
肉桂丹宁 D1	肉桂	C57BL/6 小鼠	25、50、100 mg/kg	降低 p-AMPK、p-mTOR 表达,升高 Keap1、Nrf2 表达	抑制异常增殖,减轻炎症反应	[46]
薯蓣皂苷	山药	C57BL/6 小鼠	40 mg/kg	升高 p-AMPK/AMPK、LC3II/LC3I 比值,降低 p-mTOR/mTOR 比值	减轻氧化应激,参与细胞自噬	[47]

续表 1

中药活性成分	来源中药	研究对象	给药剂量	作用途径	机制	文献
小檗碱	黄连	C57BL/6 小鼠	50 mg/kg	升高 JAK、p-STAT、PI3K、Akt 表达,降低 IL-6、TNF- α 表达	调节肠道屏障,抑制肠纤维化	[54]
雷公藤红素	雷公藤	C57BL/6 小鼠	0.1、0.3、1 mg/kg	降低 JAK2、p-STAT3、CD11c 表达	减轻炎症反应	[55]
槐果碱	苦参	BALB/c 小鼠	5、10 mg/kg	降低 p-p38 MAPK、p-NF- κ B p65、IL-1 α 、IL-6 表达,升高 IL-10 表达	抑制异常增殖,调节肠道菌群	[58]
苦参碱	苦参	HCT116、SW480、KM12、CT26 细胞	0.25、0.5、1、2、3、4 mmol/L	降低 p-JNK、p-ERK、EMT 表达	抑制异常增殖,调控细胞凋亡	[61]
银莲花苷 B4	白头翁	C57BL/6 小鼠	50、100 mg/kg	降低 NLRP3、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 表达	调节肠道菌群及肠道屏障	[62]

表 2 中药复方干预结直肠癌及癌前病变作用机制

中药复方	组成	研究对象	给药剂量	作用途径	机制	文献
参白解毒方	苦参、白花蛇舌草、党参、炒白术、黄连、薏苡仁	HT29、HCT116 细胞	2、4、8、16 mg/mL	降低 Wnt5a、 β -catenin、CD44、CD133、NF- κ B 表达	抑制异常增殖,调控细胞凋亡	[20]
愈溃宁方	青黛、贯众、马齿苋、紫草、滑石、白及、防风、薏苡仁(配合针刺)	溃疡性结肠炎伴不典型增生患者	100 mL	升高 GSK-3 β 表达,降低 β -catenin 表达	抑制不典型增生及异常增殖	[22]
健脾清热活血方	救必应、白术、白芍、水蛭、三七、炙甘草	SD 大鼠	1 g/1.5 mL	降低 β -catenin 表达	抑制异常增殖,调控细胞凋亡	[23]
		BALB/c 小鼠	4.29、8.58、17.16 g/kg	降低 p85、p-Akt、CDK1 表达	抑制异常增殖,减轻炎症反应	[36]
葛根芩连汤	葛根、黄芩、黄连、甘草	BALB/c 小鼠	5、10、20 g/kg	降低 Wnt、 β -catenin、p-PRC1、CD44、CD133 表达	抑制异常增殖,调控细胞凋亡	[26]
黄芩汤	黄芩、白芍、甘草、大枣	BALB/c 小鼠	5、10、20 g/kg	降低 Wnt 表达	调控细胞迁移与凋亡	[27]
		BALB/c 小鼠	9.1 g/kg	降低 FFAR4、AMPK、PPAR α 、TNF- α 、IL-6 表达	调节肠道菌群,减轻炎症反应	[49]
安正抗瘤方	炙黄芪、白花蛇舌草、太子参、炒白术、茯苓、蚤休、制天南星、醋莪术、合欢花、麦冬、炙甘草	BALB/c 裸鼠	7.67、15.34、30.68 g/kg	降低 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、p-mTOR/mTOR 比值和 HK2、LDHA 表达	抑制异常增殖	[37]
芍药汤	芍药、槟榔、大黄、黄芩、黄连、当归、官桂、炙甘草、木香	C57BL/6J 小鼠	31.08 g/kg	降低 p-PI3K、p-Akt、IL-1 β 、IL-6 表达,升高 MAPK 表达	减轻炎症反应	[38]
		FVB 小鼠、Wistar 大鼠	3.56、7.12、14.24 g/kg	升高 AMPK、p-AMPK 表达,降低 p-NF- κ B、TNF- α 、IL-6 表达	抑制异常增殖,减轻炎症反应	[50]
白头翁汤	白头翁、黄连、黄柏、秦皮	C57BL/6 小鼠	3.56、7.12、14.24 g/kg	升高 AMPK、LC3 II、ZO-1、claudin-1 表达,降低 p-mTOR 表达	调控细胞凋亡,参与细胞自噬	[48]
左金丸	黄连、吴茱萸	BALB/c 小鼠	5、10、15 g/kg	降低 JAK2、p-STAT3、TNF- α 、IL-6 表达,升高 IL-12 表达	抑制异常增殖	[51]
薏梅败酱方	薏苡仁、附子、败酱草、乌梅、土鳖虫、白僵蚕、九香虫	BALB/c 小鼠	4.63、9.25、18.50 g/kg	降低 p-NF- κ B p65、EMT 表达	调控细胞凋亡,抑制异常增殖	[59]
西黄丸	牛黄、麝香、乳香、没药	HT29、HCT-8、DLD-1 细胞	50、100、200、300、400、500 μ g/mL	降低 NF- κ B、p-JNK、p38 MAPK、p-Nrf2、FSP1 表达	抑制异常增殖,调控铁死亡	[60]

5 结语与展望

本文围绕中药防治结直肠癌及癌前病变的核心机制展开,以信号通路调控为核心,结合中药多靶点作用特色、网络药理学技术支撑及菌群微环境作用视角,系统梳理了中医药在该领域的研究进展,为中西医协同防治结直肠癌及癌前病变提供了理论

与实验依据,见图 4。

中医药在结直肠癌及癌前病变中具多靶点优势,贯穿活性成分与复方研究,核心是信号通路协同调控。姜黄素靶向 Wnt/ β -catenin 等信号通路,实现多效协同;红景天苷调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,诱导肿瘤细胞凋亡与自噬。参白解毒方阻

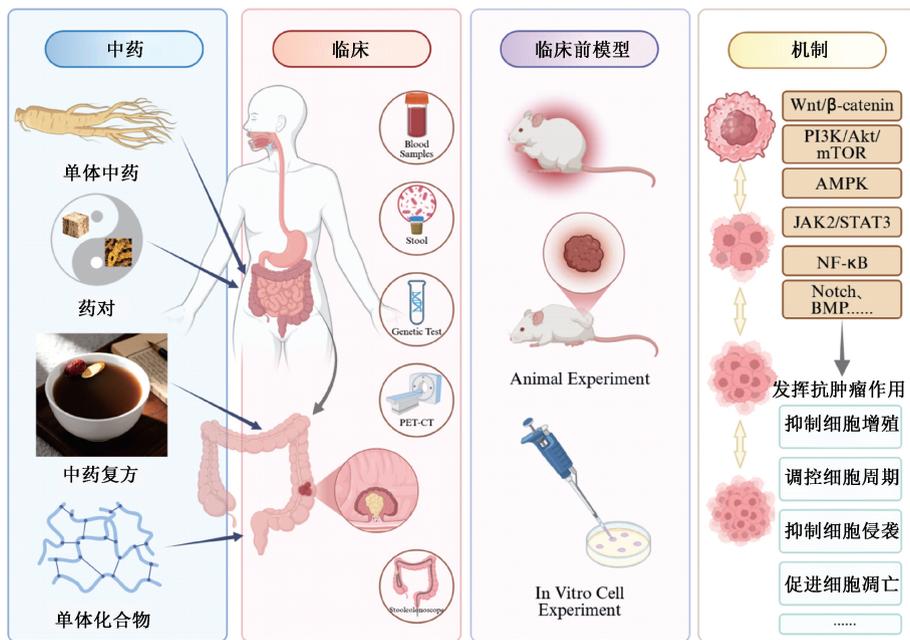


图 4 中药调控结直肠癌相关信号通路发挥抗肿瘤作用

断相关信号通路，兼顾病变逆转与增殖抑制；黄芩汤形成调控链，重塑菌群并抑制肿瘤代谢，体现整体调控理念。

网络药理学是中药机制验证的关键桥梁，如芍药汤经其明确靶点与信号通路，左金丸预测并证实靶向 JAK2/STAT3 信号通路，突破单一研究局限。同时，肠道菌群微环境作为结直肠癌发生发展的重要调控因素，已成为中药防治结直肠癌及癌前病变的新视角，且与信号通路调控形成“微环境-信号通路”联动机制。研究证实，白头翁皂苷通过调节肠道菌群保护肠道屏障并阻断炎癌转化。此外，众多研究揭示中药可通过重塑肠道菌群结构，间接调控信号通路活性，为“肠-菌-癌”轴调控提供了中医药解决方案。

当前研究虽明确了中医药在结直肠癌及癌前病变中的多靶点、多维度调控优势，但仍存在不足。一是实验标准不统一，不同研究中中药剂量、给药方式及模型构建差异较大，导致结果可比性不足；二是菌群微环境与信号通路的联动机制研究尚浅，多数研究集中于菌群组成变化，对菌群代谢物-宿主信号通路的具体作用环节解析不充分；三是网络药理学预测与临床验证脱节，部分预测靶点缺乏临床样本的进一步证实。未来研究需建立中医药干预结直肠癌及癌前病变的标准化研究体系，提升研究结果的可靠性与转化价值；结合多组学技术，深入解析肠道菌群-代谢物-信号通路的调控网络，明确中药干预的关键菌群及代谢物靶点；加强“网络

药理学预测-实验验证-临床研究”三阶验证，推动中医药临床转化，开发个体化方案，进一步发挥中医药“既病防变”的优势。

参考文献：

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] Siegel R L, Giaquinto A N, Jemal A. Cancer statistics, 2024[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(1): 12-49.
- [3] Nagtegaal I D, Odze R D, Klimstra D, *et al.* The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system[J]. *Histopathology*, 2020, 76(2): 182-188.
- [4] 谢家康, 许笑宁, 艾凤婷, 等. 基于“窠囊”理论探讨溃疡性结肠炎“炎癌转化”的病机与治疗[J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(8): 2298-2304.
- [5] Siegel R L, Wagle N S, Cercek A, *et al.* Colorectal cancer statistics, 2023[J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(3): 233-254.
- [6] Shih Y H, Peng C L, Chiang P F, *et al.* Dual-functional polymeric micelles co-loaded with antineoplastic drugs and tyrosine kinase inhibitor for combination therapy in colorectal cancer[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(4): 768.
- [7] 喻士平, 张楠, 孙唯义, 等. 细胞凋亡、焦亡与坏死性凋亡在结直肠癌治疗中的研究进展[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2025, 27(3): 633-642.
- [8] 李佳兴, 贾小强, 孙秋月. 基于 CiteSpace 可视化分析中医药治疗结直肠癌的研究热点与前沿[J]. *世界中西医结合杂志*, 2024, 19(5): 857-863.
- [9] Song P, Gao Z R, Bao Y G, *et al.* Wnt/β-catenin signaling

- pathway in carcinogenesis and cancer therapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2024, 17(1): 46.
- [10] Hartmann H, Siddiqui G S, Bryant J, *et al.* Wnt signalosomes: What we know that we do not know[J]. *Bioessays*, 2025, 47(2): e2400110.
- [11] Tsutsumi N, Hwang S, Waghay D, *et al.* Structure of the Wnt-Frizzled-LRP6 initiation complex reveals the basis for coreceptor discrimination[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(11): e2218238120.
- [12] Ren Q, Chen J C, Liu Y H. LRP5 and LRP6 in Wnt signaling: Similarity and divergence[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 670960.
- [13] Ji Y, Lv J, Sun D, *et al.* Therapeutic strategies targeting Wnt/ β -catenin signaling for colorectal cancer (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2022, 49(1): 1.
- [14] Wang T Y, Fu J, Huang Y, *et al.* Mechanism of APC truncation involved in colorectal cancer tumorigenesis (Review) [J]. *Oncol Lett*, 2024, 29(1): 2.
- [15] Xu J N, Chen S Y, Hao T F, *et al.* MEX3A promotes colorectal cancer migration, invasion and EMT *via* regulating the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2024, 150(6): 319.
- [16] Mondal T, Chattopadhyay D, Saha Mondal P, *et al.* *Fusobacterium nucleatum* modulates the Wnt/ β -catenin pathway in colorectal cancer development[J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 299: 140196.
- [17] Zheng H, Li S L, Wang Y, *et al.* Curcumin inhibits colorectal cancer progression by targeting PTBP1 and CDK2-mediated pathways[J]. *Front Oncol*, 2025, 15: 1566889.
- [18] Khan S, Karmokar A, Howells L, *et al.* An old spice with new tricks: Curcumin targets adenoma and colorectal cancer stem-like cells associated with poor survival outcomes[J]. *Cancer Lett*, 2025, 629: 217885.
- [19] Baptistella MM, Assunção RRS, Sales de Oliveira C, *et al.* A synthetic resveratrol-curcumin hybrid derivative exhibits chemopreventive effects on colon pre-neoplastic lesions by targeting Wnt/ β -catenin signaling, anti-inflammatory and antioxidant pathways[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2024, 76(5): 479-488.
- [20] 黄敏, 范旻旻, 程海波, 等. 参白解毒方基于 Wnt/ β -catenin 信号通路对结直肠癌细胞增殖和迁移的抑制作用[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(2): 789-794.
- [21] 刘丽, 闫秋莹, 范晓萱, 等. 基于 LC-MS 结合网络药理学探讨参白解毒方抗结直肠腺瘤癌变成分及作用机制[J]. *南京中医药大学学报*, 2024, 40(8): 771-784.
- [22] 王姗姗, 徐月, 杨瑞勇. 基于 Wnt/ β -catenin 通路探讨针灸联合治疗湿热型溃疡性结肠炎不典型增生的临床观察[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(10): 4954-4956.
- [23] 张涛, 陈玉, 王小平, 等. 基于 PI3K/Akt 通路探讨健脾清热活血方含药血清对人结肠癌 SW480 细胞增殖、凋亡、周期及 P- β -catenin 表达的影响[J]. *中药材*, 2016, 39(7): 1618-1622.
- [24] Wang W, Zhou L J, Zhang X Y, *et al.* Inhibition of PRC1 elicits immunogenic cell death by triggering ROS-dependent ER stress in colorectal cancer *via* the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Biol Direct*, 2025, 20(1): 94.
- [25] Xu T X, Wang X X, Jia X D, *et al.* Overexpression of protein regulator of cytokinesis 1 facilitates tumor growth and indicates unfavorable prognosis of patients with colon cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20(1): 528.
- [26] 蔡蓉, 王上, 肖柳, 等. 基于 Wnt/ β -catenin 通路探讨葛根芩连汤对结直肠肿瘤生长的影响和机制[J]. *科学技术与工程*, 2025, 25(8): 3142-3151.
- [27] Ma X R, Wang D F, Liu Y Q, *et al.* Transcriptomics and experimental validation-based approach to understand the effect and mechanism of Huangqin tang interference with colitis associated colorectal cancer[J]. *Heliyon*, 2023, 9(3): e13739.
- [28] Qin X C, Liu M Y, Xu C, *et al.* ZDQ-0620, a novel phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, inhibits colorectal carcinoma cell proliferation and suppresses angiogenesis by attenuating PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 848952.
- [29] 卓清缘, 陈美先, 王羚郦. 桦木酸通过调节 PI3K/Akt/mTOR 信号通路诱导人结肠癌细胞 SW620 凋亡及自噬[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(14): 99-106.
- [30] 陶绍能, 刘小岑, 王莹莹, 等. 长链非编码 RNA SNHG11 通过 PI3K/Akt/mTOR 通路对结直肠癌细胞恶性进展的作用观察[J]. *中华医学杂志*, 2024, 104(10): 758-765.
- [31] Zhang W C, Wang Y, Yu H, *et al.* Exploring the mechanism of Erteng-Sanjie capsule in treating gastric and colorectal cancers *via* network pharmacology and *in-vivo* validation[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 327: 117945.
- [32] Gong S S, Lv R H, Fan Y H, *et al.* The potential mechanism of *Bletilla striata* in the treatment of ulcerative colitis determined through network pharmacology, molecular docking, and *in vivo* experimental verification[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2023, 396(5): 983-1000.
- [33] 闫圣玉, 谢亚锋, 刘英, 等. 红景天苷抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路诱导人结肠癌细胞凋亡和自噬[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(1): 61-65.
- [34] Chen J S, Enwolo-Chibueze C G, Chinyama H A, *et al.* Integrated *in silico* and experimental validation of antrocin as a plant-derived multi-target therapeutic for BRAF/MEK/PI3K-driven colorectal cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(18): 8780.
- [35] Leng Z, Zhang Y, Guo M, *et al.* Inhibition of colorectal cancer by perillaldehyde through targeting SRD5A1 to induce autophagy *via* the PI3K/AKT pathway[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2025, 19: 6399-6412.
- [36] 张涛, 马媛萍, 黄晓燕, 等. 健脾清热活血方干预 PI3K-Akt/mTOR 信号通路调控 CDK1 表达防治溃疡性结肠炎相关癌变[J]. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(6): 1124-1128.

- [37] 梁雨薇,周洪立,庄育培,等.安正抗瘤方通过PI3K/Akt/mTOR通路抑制糖酵解抗结肠癌作用机制研究[J].南京中医药大学学报,2025,41(6):730-741.
- [38] 金同会,刘超越,王 滢,等.基于网络药理学和分子对接及实验验证探讨芍药汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制[J].世界科学技术-中医药现代化,2025,27(8):2373-2389.
- [39] Zheng Y, Tao Y Y, Zhan X B, et al. Nuclear receptor 4A1 (NR4A1) silencing protects hepatocyte against hypoxia-reperfusion injury *in vitro* by activating liver kinase B1 (LKB1) /AMP-activated protein kinase (AMPK) signaling[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 8349-8359.
- [40] Aslam M, Ladilov Y. Emerging role of cAMP/AMPK signaling[J]. *Cells*, 2022, 11(2): 308.
- [41] Van Noorden C J F, Yetkin-Arik B, Serrano Martinez P, et al. New insights in ATP synthesis as therapeutic target in cancer and angiogenic ocular diseases[J]. *J Histochem Cytochem*, 2024, 72(5): 329-352.
- [42] Li M H, Wang T, Guan X H, et al. TRIM65 regulates glucose metabolic reprogramming to promote glioma cell proliferation *via* ubiquitination and degradation of AMPK[J]. *NPJ Precis Oncol*, 2025, 9(1): 163.
- [43] Cai Z, Li C F, Han F, et al. Phosphorylation of PDHA by AMPK drives TCA cycle to promote cancer metastasis[J]. *Mol Cell*, 2020, 80(2): 263-278. e7.
- [44] Sun Y, Lu J, Tung Lau E Y, et al. Fusobacterium nucleatum enhances cholesterol biosynthesis in colorectal cancer *via* miR-130a-3p-mediated AMPK inhibition, a process counteracted by butyrate[J]. *Cancer Lett*, 2025, 627: 217810.
- [45] Wang Y G, Liu M X X, Jia X M, et al. AMPK/mTOR/ULK1 pathway participates in autophagy induction by curcumin in colorectal adenoma mouse model[J]. *Drug Dev Res*, 2025, 86(5): e70115.
- [46] Yang Y X, Yuan Y, Xia B. Cinnamtannin D1 ameliorates DSS-induced colitis by preventing Th17/Treg imbalance through activation of the AMPK/mTOR pathway[J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2022, 50(5): 153-161.
- [47] Li H, Pang B, Nie B, et al. Dioscin promotes autophagy by regulating the AMPK-mTOR pathway in ulcerative colitis[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2022, 44(2): 238-246.
- [48] Pan S M, Wang C L, Hu Z F, et al. Baitouweng decoction repairs the intestinal barrier in DSS-induced colitis mice *via* regulation of AMPK/mTOR-mediated autophagy[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318(Pt A): 116888.
- [49] Li M Y, Wu Y Z, Qiu J G, et al. Huangqin Decoction ameliorates ulcerative colitis by regulating fatty acid metabolism to mediate macrophage polarization *via* activating FFAR4-AMPK-PPAR α pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 311: 116430.
- [50] 陈 雪,王成磊,吴 颖,等.芍药汤调控AMPK/NF- κ B/HIF-1 α 信号通路改善小鼠结肠炎相关结肠癌的机制[J/OL].中国实验方剂学杂志; 1-13 (2025-09-26) [2025-10-21]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.sjfx.20252026>.
- [51] Nong F F, Xing S P, Cheng W D, et al. Zuojin Wan suppresses the progression of colorectal cancer by inhibiting M2 tumor-associated macrophages through JAK2/STAT3 signaling pathway and *in vivo* and *in vitro*[J]. *Integr Cancer Ther*, 2025, 24: 15347354251375951.
- [52] Zheng L X, Guo K E, Huang J Q, et al. Curcumin alleviated dextran sulfate sodium-induced colitis by recovering memory Th/Tfh subset balance[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(36): 5226-5239.
- [53] Lai J Q, Zhao L L, Hong C, et al. Baicalein triggers ferroptosis in colorectal cancer cells *via* blocking the JAK2/STAT3/GPX4 axis[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, 45(8): 1715-1726.
- [54] Mao N N, Yu Y M, He J, et al. Matrine ameliorates DSS-induced colitis by suppressing inflammation, modulating oxidative stress and remodeling the gut microbiota[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(12): 6613.
- [55] Fu J M, Zang Y D, Zhou Y, et al. Exploring a novel triptolide derivative possess anti-colitis effect *via* regulating T cell differentiation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 94: 107472.
- [56] Han X Q, Luo R F, Qi S S, et al. "Dual sensitive supramolecular curcumin nanoparticles" in "advanced yeast particles" mediate macrophage reprogramming, ROS scavenging and inflammation resolution for ulcerative colitis treatment[J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 321.
- [57] Brockmueller A, Girisa S, Kunnumakkara A B, et al. Resveratrol modulates chemosensitisation to 5-FU *via* β 1-integrin/HIF-1 α Axis in CRC tumor microenvironment[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4988.
- [58] Liu X J, Li Y, Yuan C Y, et al. Sophocarpine suppresses MAPK-mediated inflammation by restoring gut microbiota in colorectal cancer[J]. *Phytomedicine*, 2025, 143: 156833.
- [59] 杨雁琳,付加伟,晋小宁,等.薏梅败酱方对炎症相关性结肠癌小鼠肠上皮-间质转化的影响[J/OL].解放军医学杂志; 1-12 (2025-10-28) [2025-11-03]. <https://link.cnki.net/urlid/11.1056.r.20251028.1115.002>.
- [60] 王小杉,陈 雪,李新宇,等.西黄丸通过调控JNK/p38 MAPK/NF- κ B和铁死亡信号通路增强奥希替尼对结肠癌的杀伤作用[J].中成药,2025,47(3):993-1002.
- [61] Du Q, Lin Y D, Ding C P, et al. Pharmacological activity of matrine in inhibiting colon cancer cells VM formation, proliferation, and invasion by downregulating claudin-9 mediated EMT process and MAPK signaling pathway[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2023, 17: 2787-2804.
- [62] Wu H, Li Y L, Wang Y, et al. Anemoside B4 alleviates ulcerative colitis by attenuating intestinal oxidative stress and NLRP3 inflammasome *via* activating aryl hydrocarbon receptor through remodeling the gut microbiome and metabolites[J]. *Redox Biol*, 2025, 85: 103746.