

基于 JAK-STAT 信号通路探讨健脾益肾养血方协同化疗抗结直肠癌的作用

王宗威¹, 孔伟¹, 郭张华², 杜虹^{2*}

(1. 上海中医药大学附属第七人民医院, 上海 200137; 2. 上海市浦东新区沪东社区卫生服务中心, 上海 200129)

摘要: 目的 探讨健脾益肾养血方协同化疗对结直肠癌的抑制作用。方法 SPF 级雄性 BALB/c 小鼠随机分为正常组、模型组、化疗组 (5-FU 15 mg/kg、CF 5 mg/kg、OXA 5 mg/kg, 腹腔注射) 及化疗+中药低、中、高剂量组 (5-FU 15 mg/kg、CF 5 mg/kg、OXA 5 mg/kg, 腹腔注射+健脾益肾养血方 13.46、26.92、40.38 g/kg, 灌胃), 每组 10 只。除正常组外, 其余各组小鼠皮下注射 CT-26 细胞悬液建立移植瘤模型, 给药 5 周。测定小鼠体质量、肿瘤体积及质量, 计算抑瘤率; HE 染色观察肿瘤组织病理形态; 免疫荧光染色观察肿瘤组织 Foxp3、CD4、CD8 细胞表达; 网络药理学筛选药物-疾病共同靶点及通路; 转录组学分析组间肿瘤差异基因并进行功能富集; Western blot 法验证肿瘤组织 JAK2-STAT3 通路关键蛋白 (p-JAK2、p-STAT3、SOCS3、Bcl-2、Bax、cleaved Caspase-3) 表达。结果 与模型组比较, 化疗+中药中剂量组小鼠抑瘤率升高 ($P<0.05$); 肿瘤组织 Foxp3、CD4 及 CD8 表达降低 ($P<0.05$)。网络药理学筛选出核心靶点显著富集于 JAK-STAT 信号通路, 转录组学也显示差异基因富集于该通路。Western blot 实验验证显示, 与化疗组比较, 化疗+中药中剂量组小鼠肿瘤组织 p-JAK2/p-STAT3、Bcl-2/Bax 蛋白表达比值降低 ($P<0.05$), SOCS3、cleaved Caspase-3 蛋白表达升高 ($P<0.05$)。结论 健脾益肾养血方可能通过抑制 JAK-STAT 信号通路, 促进凋亡, 缓解免疫抑制, 协同化疗药增强抗肿瘤效果。

关键词: 健脾益肾养血方; 结直肠癌; JAK-STAT 信号通路; 凋亡; 肿瘤免疫微环境

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)06-2088-08

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2026.06.044

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 发病率、死亡率分别居癌症第三、二位^[1], 近年来, 其发病呈年轻化趋势^[2]。目前, CRC 的治疗主要依赖于手术和化疗, 化疗会导致一系列毒副作用, 并影响患者生活质量^[3], 且易诱导肿瘤细胞化疗耐药与肿瘤免疫抑制微环境形成^[4-5]。有研究证实, JAK-STAT 信号通路异常激活, 是 CRC 化疗耐药与免疫抑制的关键^[6-8]。因此, 靶向 JAK-STAT 信号通路是提升 CRC 化疗疗效的关键。中药复方能改善化疗导致的骨髓抑制, 增强化疗敏感性, 在治疗 CRC 上展现出巨大前景^[4-5]。健脾益肾养血方是上海市第七人民医院经验方, 由人参、黄芪、当归、鸡血藤、鹿衔草、菟丝子、藤梨根、炒白术、巴戟天、陈皮组成^[9], 全方具有健脾益肾养血功效, 体现中医“扶正固本”以减毒增效的配伍思想^[10]。该方应用多年, 能增强单纯化疗疗效, 减轻化疗不良反应, 受到广泛好评, 但该方协同化疗

增强抗 CRC 的机制尚未明确。因此, 本研究基于 JAK-STAT 信号通路, 通过体内动物实验结合网络药理学、转录组学与分子生物学验证, 探究健脾益肾养血方协同化疗对结直肠癌的抑制作用, 以期为其临床应用提供依据。

1 材料

1.1 细胞 小鼠结肠癌细胞系 CT-26 细胞购于伊莱生物科技 (上海) 有限公司, 使用 RPMI1640 培养基 (含 10% 胎牛血清和 1% 青-链霉素溶液) 于 37℃、5% CO₂ 培养箱中培养。

1.2 动物 60 只 SPF 级 BALB/c 雄性小鼠, 6 周龄, 体质量 18~20 g, 购自上海必凯科翼生物科技有限公司 [动物合格证号 20230009001011, 实验动物生产许可证号 SCXK (沪) 2023-0009], 饲养于上海市第七人民医院 SPF 级动物房 [实验动物使用许可证号 SYXK (沪) 2023-0009], 环境温度 23℃, 相对湿度 (50±10)%, 12 h 光照/12 h 黑暗

收稿日期: 2026-04-17

基金项目: 上海市浦东新区科技发展基金民生科研专项资金医疗卫生项目 (PKJ2024-Y76)

作者简介: 王宗威 (1995—), 男, 硕士, 住院医师, 从事中医药防治结直肠癌的研究。E-mail: wzw13709553619@163.com

* 通信作者: 杜虹 (1975—), 女, 硕士, 副主任医师, 从事中医药全科治疗的研究。E-mail: duhong_hudong@163.com

循环。本研究经上海市第七人民医院伦理委员会批准(伦理批准号2023-AR-012)。

1.3 药物与试剂 健脾益肾养血方组方药材人参片5 g、黄芪20 g、当归15 g、鸡血藤15 g、鹿衔草15 g、菟丝子15 g、巴戟天10 g、炒白术15 g、陈皮6 g、藤梨根15 g,购自上海市第七人民医院,并由医院中药房制备为水煎剂。5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU, 批号338306)、奥沙利铂(oxaliplatin, OXA, 批号231201)、亚叶酸钙(leucovorin calcium, CF, 批号327653)均购自上海陶术生物科技股份有限公司。多重免疫荧光染色试剂盒(批号C20241101)购自成都明虹天成生物科技有限公司; Foxp3 (3G3) 抗体(批号U0000694)购自武汉三鹰生物技术有限公司; CD4、CD8A 抗体(批号3600003619、3600004338)均购自武汉爱博泰克生物技术有限公司; 苏木素-伊红染色试剂盒(批号040723231018)购自上海碧云天生物技术股份有限公司; JAK2、磷酸化(phosphorylation, p-) JAK2、STAT3、p-STAT3、SOCS3、Bcl-2、Bax、cleaved Caspase-3、p17 一抗(批号4j66653、3h56445、2i44198、4j66440、0e35691、3g55501、3c52554、4a60055)均购自江苏亲科生物研究中心有限公司。

1.4 仪器 CM1860型冰冻切片机(上海徕卡仪器有限公司); Panoramic 250/MIDI型显微镜玻片扫描仪(匈牙利3DHISTECH公司); SLAN-965型荧光定量PCR仪(上海宏石医疗科技有限公司); OneDrop型超微量分光光度计(南京五义科技有限公司); 5200型发光显影仪(上海天能科技有限公司)。

2 方法

2.1 分组、造模及给药 基于小鼠体质量,使用SPSS 26.0统计软件生成分层区组随机化序列,将小鼠分为正常组、模型组、化疗组及化疗+中药低、中、高剂量组,每组10只,实验过程中实施单盲法。全程正常组不进行任何处理。健脾益肾养血方60 kg成人临床所用剂量为2.183 g/kg,按公式小鼠给药剂量=标准成人体质量剂量×换算系数进行计算^[11]。化疗+中药低、中、高剂量组每天分别灌胃给予13.46、26.92、40.38 g/kg健脾益肾养血方,相当于人临床等效剂量的0.5倍、1倍和1.5倍;模型组和化疗组每天灌胃给予0.5 mL生理盐水。灌胃持续2周后,除正常组外,其余各组

小鼠右腋皮下注射0.1 mL CT-26细胞悬液(1×10^7 个/mL),建立移植瘤模型。约1周后,肿瘤体积达50 mm³左右,皮下可触及,则视为造模成功^[12]。造模期间按上述方案给药。造模成功后,化疗组、化疗+中药各剂量组腹腔注射化疗药,按FOLFOX方案给药,CF与5-FU混合注射,间隔1 h再注射OXA,剂量分别为5-FU 15 mg/kg、CF 5 mg/kg、OXA 5 mg/kg^[13];正常组和模型组每只小鼠腹腔注射0.2 mL生理盐水。腹腔注射5 d后休息2 d,此为1个周期。灌胃持续5周,腹腔注射持续3个周期。

2.2 样本处理 末次灌胃结束后,麻醉后脱颈处死小鼠,剥离皮下瘤体,PBS清洗,吸干水分后称定质量。取一半肿瘤组织,加入OCT包埋剂,冷冻后制备6 μm切片,用于HE染色及免疫荧光染色;剩余肿瘤组织于-80℃保存,用于转录组测序及Western blot验证。

2.3 观察指标及检测方法

2.3.1 一般情况观察 每天测量小鼠体质量及肿瘤长、短径,计算肿瘤体积,公式为肿瘤体积=(长径×短径×短径)/2^[14]。称定肿瘤质量,计算抑瘤率,公式为抑瘤率=[(模型组平均肿瘤质量-用药组平均肿瘤质量)/模型组平均肿瘤质量]×100%^[15]。

2.3.2 HE染色观察肿瘤组织病理形态 将小鼠肿瘤组织冷冻切片置于4%多聚甲醛中固定,PBS冲洗,乙醇梯度脱水后风干。取干燥的冰冻切片于多聚甲醛中固定,经苏木素染色、盐酸乙醇分化、伊红染色、乙醇梯度脱水和二甲苯透明后,使用中性树胶封片,避光干燥24 h后,于显微镜下观察并拍照。

2.3.3 免疫荧光染色观察肿瘤组织Foxp3、CD4、CD8表达 取于多聚甲醛中固定好的小鼠肿瘤组织切片,经烤片、复水和抗原修复后,加Foxp3一抗28℃避光振荡孵育20 min,PBS洗涤,随后加入二抗室温孵育,荧光显微镜下确认显色后,高温洗脱,随后对CD4、CD8按上述方法染色,CD8染色结束后无需洗脱,直接进行核染色。中性树胶封片后于多通道荧光扫描仪下采集图像,使用Case Viewer 2.3软件分析相对荧光强度。

2.4 网络药理学 以口服生物利用度(OB)≥30%、类药性(DL)≥0.18为标准,通过TCMSP数据库筛选健脾益肾养血方潜在活性化合物^[15]。经UniProt数据库构建其作用靶点库;以

“colorectal cancer”“colorectal carcinoma”“colorectal adenocarcinoma”为检索词，在 GeneCards、OMIM 及 TTD 数据库中筛选结直肠癌相关靶点，构建疾病靶点库。取两者交集靶点绘制韦恩图，获得共同作用靶点；经 STRING 12.0 数据库构建蛋白质互作 (PPI) 网络，Cytoscape 3.9.0 软件进行可视化处理后，筛选出拓扑参数排名前 20 位的核心靶点。使用 DAVID 2024 数据库对交集靶点进行 GO 功能与 KEGG 通路富集分析，参数设为物种 “*Homo sapiens*”， $P < 0.05$ 且基因计数 ≥ 5 。

2.5 转录组学 取各组肿瘤组织，使用 TransZol Up 提取试剂盒提取总 RNA，并检测其纯度及完整性，经 Illumina NEBNext® UltraTM RNA 构建文库。经色谱质检合格后行 Illumina 测序。原始数据经 fastp (version 0.19.7) 质控，通过 DESeq2 (1.16.1) 软件进行组间差异表达分析，采用 Benjamini-Hochberg 方法校正 P 值以控制错误发现率 (false discovery rate, FDR)，设定差异阈值为 $|\log_2\text{FoldChange}| \geq 1$ 且 $\text{FDR} < 0.05$ ^[16]。筛选出的差异基因通过 clusterProfiler (3.4.4) 软件进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析。

2.6 Western blot 法检测肿瘤组织 p-JAK2、p-STAT3、SOCS3、Bcl-2、Bax 和 cleaved Caspase-3 蛋白表达 取肿瘤组织，加入裂解液研磨，冰上裂解，4℃、12 000 r/min (离心半径 145 mm) 离心后收集上清，BCA 法进行蛋白定量后，用裂解液及 Loading buffer 调整蛋白浓度，100℃金属浴加热进行，-20℃保存。制胶、上样后，电泳、湿转法转膜，5%脱脂奶粉溶液封闭，加入一抗 JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3、SOCS3、Bcl-2、Bax、cleaved Caspase-3、 β -actin，4℃孵育过夜，TBST

洗膜后，加入二抗室温孵育 2 h。滴加显影液，采用 Image J 软件分析蛋白条带灰度值。

2.7 统计学分析 使用 SPSS 26.0 软件进行处理，计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。满足正态性且方差齐，多组间比较采用单因素方差分析，两两比较采用 Bonferroni 校正法；若不满足正态性或方差性齐，采用 Kruskal-Wallis H 秩和检验，进一步两两比较采用 Dunn 检验并采用 Bonferroni 法校正；满足正态性且方差齐，两组独立样本比较采用独立样本 t 检验；同组给药前后配对样本，在差值满足正态分布时采用配对样本 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 健脾益肾养血方对 CRC 小鼠一般情况的影响 正常组小鼠精神良好，饮食排便正常；模型组小鼠精神萎靡，进食减少，活动状态变差，形体消瘦；化疗组和化疗+中药各剂量组小鼠化疗后期出现抱团懒动、进食减少、肛周粘连、胡须脱落等不良反应，化疗组症状最显著，中药组精神状态改善，消化系统症状减轻。实验期间，受瘤体过大及长期灌胃手法影响，模型组小鼠死亡 1 只，化疗+中药低、高剂量组各死亡 3 只，化疗+中剂量组死亡 4 只。与给药前比较，给药后化疗组小鼠体质量降低 ($P < 0.01$)，化疗+中药各剂量组体质量变化差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。给药前，各组小鼠体质量和肿瘤体积差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；给药后，与模型组比较，化疗组、化疗+中药低、中剂量组小鼠体质量降低 ($P < 0.01$)，肿瘤体积缩小 ($P < 0.01$)，化疗+中药高剂量组小鼠体质量降低 ($P < 0.01$)。结果见表 1。

表 1 给药前后各组小鼠体质量及肿瘤体积比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数/只	体质量/g		肿瘤体积/mm ³	
		给药前	给药后	给药前	给药后
模型组	9	23.44±2.03	25.50±2.51 ^{##}	312.76±195.93	2 037.01±1 058.67 ^{##}
化疗组	10	23.26±0.94	19.46±2.57 ^{##**}	236.28±77.22	1 026.56±756.88 ^{##*}
化疗+中药低剂量组	7	21.97±1.63	20.74±2.63 ^{**}	431.30±260.51	652.75±289.76 ^{##**}
化疗+中药低剂量组	6	22.43±0.76	21.33±2.20 ^{**}	247.55±211.97	315.06±350.16 ^{**}
化疗+中药高剂量组	7	22.89±0.92	21.84±2.94 ^{**}	73.26±27.69	1 439.75±544.18

注：与同组给药前比较，^{##} $P < 0.01$ ；与模型组比较，^{*} $P < 0.05$ ，^{**} $P < 0.01$ 。

3.2 健脾益肾养血方对 CRC 小鼠肿瘤体积和抑瘤率的影响 给药后，与模型组比较，各给药组小鼠肿瘤质量降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)；化疗组抑瘤率最低 (56.405%)，化疗+中药中剂量组抑瘤率最高 (81.616%)，见表 2。

3.3 健脾益肾养血方对 CRC 小鼠肿瘤组织病理形态的影响 模型组肿瘤细胞排列紊乱，核异型，多见核分裂象，坏死区较少；化疗组可见散在坏死区，细胞崩解，着色变淡；化疗+中药中剂量组细胞排列稀疏、核碎裂；化疗+中药中、高剂量组细胞

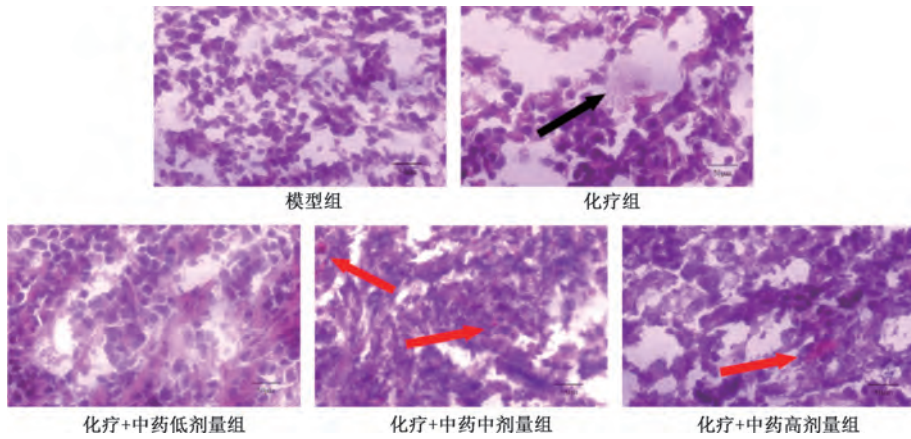
质嗜酸性增强, 见图1。

表2 各组小鼠肿瘤质量及抑瘤率比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数/只	肿瘤质量/g	抑瘤率/%
模型组	9	3.12±2.29	—
化疗组	10	1.36±1.35*	56.405
化疗+中药低剂量组	7	1.25±0.62*	59.896
化疗+中药中剂量组	5	0.57±0.55**	81.616
化疗+中药高剂量组	5	0.62±0.56**	80.187

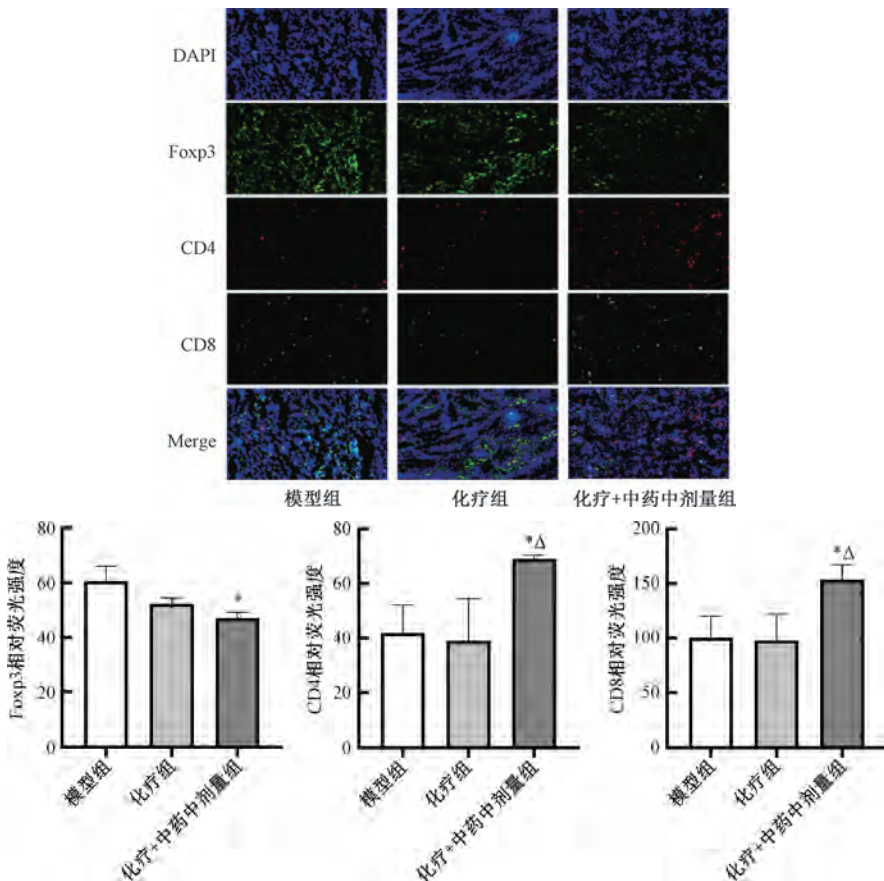
注: 与模型组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

3.4 健脾益肾养血方对CRC小鼠肿瘤组织Foxp3、CD4、CD8表达的影响 与模型组比较, 化疗组Foxp3、CD4和CD8荧光强度无明显变化 ($P>0.05$), 化疗+中药中剂量组Foxp3荧光强度降低 ($P<0.05$), CD4、CD8荧光强度升高 ($P<0.05$); 与化疗组比较, 化疗+中药中剂量组CD4、CD8荧光强度升高 ($P<0.05$), 见图2。



注: 黑色箭头指示细胞崩解坏死区; 红色箭头指示细胞胞质嗜酸性增强。

图1 各组小鼠肿瘤组织HE染色 ($\times 600$)



注: 与模型组比较, * $P<0.05$; 与化疗组比较, $\Delta P<0.05$ 。

图2 各组小鼠肿瘤组织Foxp3、CD4和CD8荧光强度比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

3.5 网络药理学

3.5.1 健脾益肾养血方中活性成分及靶点筛选

从 TCMSIP 数据库中检索出健脾益肾养血方的活性成分共 115 种，通过 Swiss Target Prediction 数据库预测这些化合物的作用目标，去掉重复靶点，共筛选出 944 个靶点。

3.5.2 健脾益肾养血方化学成分与结直肠癌交集靶点筛选

在 GeneCards、OMIM 及 TTD 数据库检索“Colorectal Cancer”相关靶点，共得 13 790 个，去重后得 13 711 个，将得到的复方活性成分靶点与疾病靶点取交集，最终得到 750 个交集靶点，见图 3。

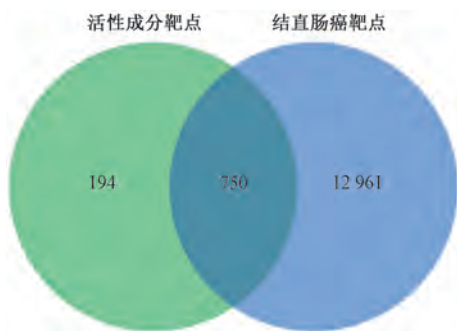


图 3 健脾益肾养血方化学成分与结直肠癌交集靶点韦恩图

3.5.3 PPI 网络构建

PPI 网络含 724 个节点，17 297 条边，见图 4。经 Cytoscape 软件分析，以介数中心性>939.986 6、接近中心性>0.000 6，度中心性>46.434 9 为条件筛选，保留排名前 20 位的靶点，见图 5。

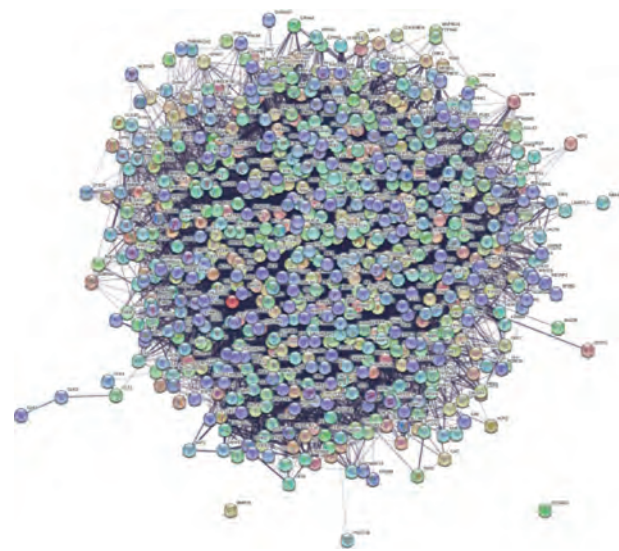


图 4 交集靶点 PPI 网络图

3.5.4 GO 和 KEGG 富集分析

GO 分析显示，富集生物过程 (BP) 1 387 条、细胞组分 (CC) 147

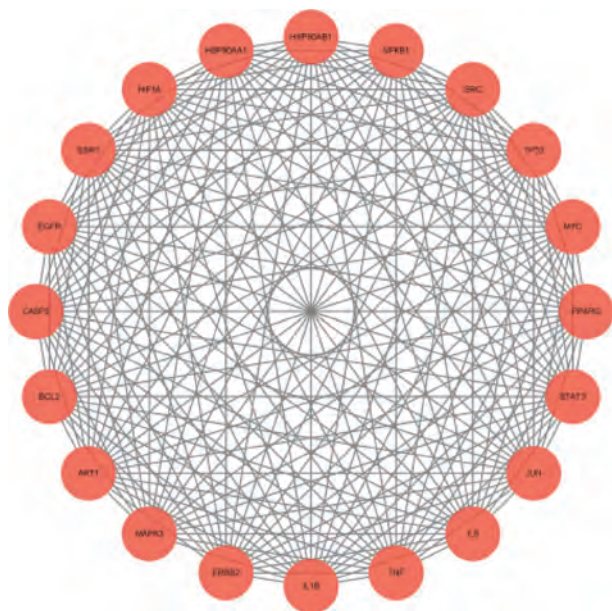
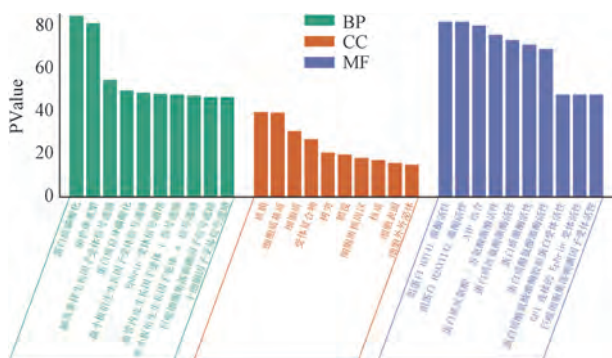


图 5 排名前 20 位的交集靶点图

条、分子功能 (MF) 404 条，各取前 10 条绘制柱状图，见图 6。KEGG 分析显示，富集通路 199 条，含 JAK-STAT、HIF-1、MAPK 等信号通路，取前 20 条通路绘气泡图，见图 7。



注：BP 为生物过程，CC 为细胞组分，MF 为分子功能。

图 6 交集靶点 GO 富集分析柱状图

3.6 转录组学

3.6.1 差异基因分析

化疗+中药中剂量组与化疗组肿瘤组织之间共筛选出 2 047 个差异基因，其中 1 694 个上调，353 个下调。

3.6.2 GO 和 KEGG 富集分析

从 GO 富集结果中选取最显著的 30 条条目绘制柱状图，见图 8。KEGG 富集分通路有 JAK-STAT 信号通路、B 细胞受体信号通路、Wnt 信号通路等，选取最显著的前 20 条信号转导通路绘制气泡图，见图 9。

3.7 健脾益肾养血方对 CRC 小鼠肿瘤组织关键蛋白表达的影响

网络药理学和转录组学筛选出 JAK-STAT 为共同通路，故验证该通路中关键蛋白

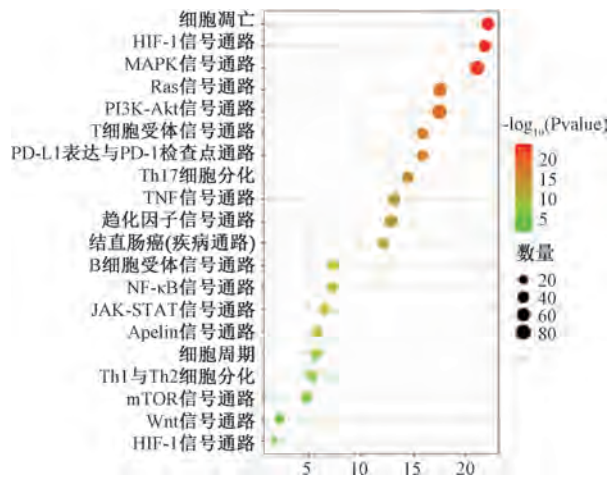
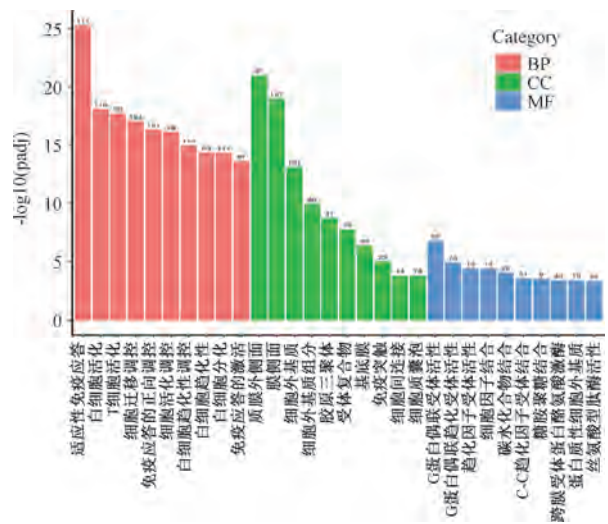


图7 交集靶点 KEGG 富集分析气泡图



注：BP 为生物过程；CC 为细胞组分；MF 为分子功能。

图8 化疗+中药中剂量组与化疗组间差异基因 GO 富集分析柱状图

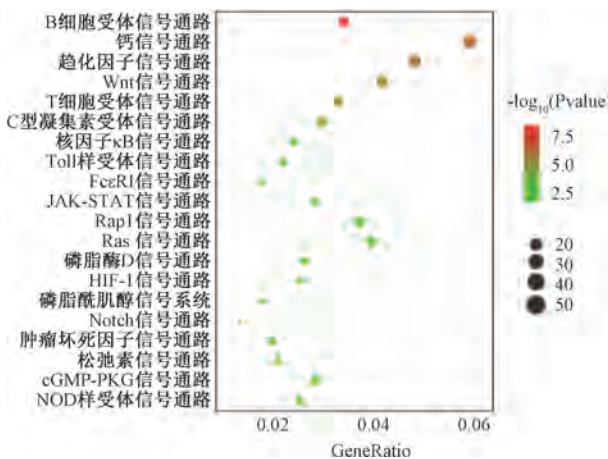


图9 化疗+中药中剂量组与化疗组间差异基因 KEGG 富集分析气泡图

p-JAK2、p-STAT3、SOCS3、Bcl-2、Bax 和 cleaved Caspase-3 的表达。与模型组比较，化疗组小鼠肿

瘤组织 SOCS3 蛋白表达和 p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 比值升高 ($P < 0.05$)，Bcl-2/Bax 比值降低 ($P < 0.05$)；化疗+中药中剂量组小鼠肿瘤组织 p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3、Bcl-2/Bax 比值降低 ($P < 0.05$)，SOCS3 蛋白表达升高 ($P < 0.05$)。与化疗组比较，化疗+中药中剂量组小鼠肿瘤组织 p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 比值降低 ($P < 0.05$)，SOCS3、cleaved Caspase-3 蛋白表达升高 ($P < 0.05$)，见图 10。

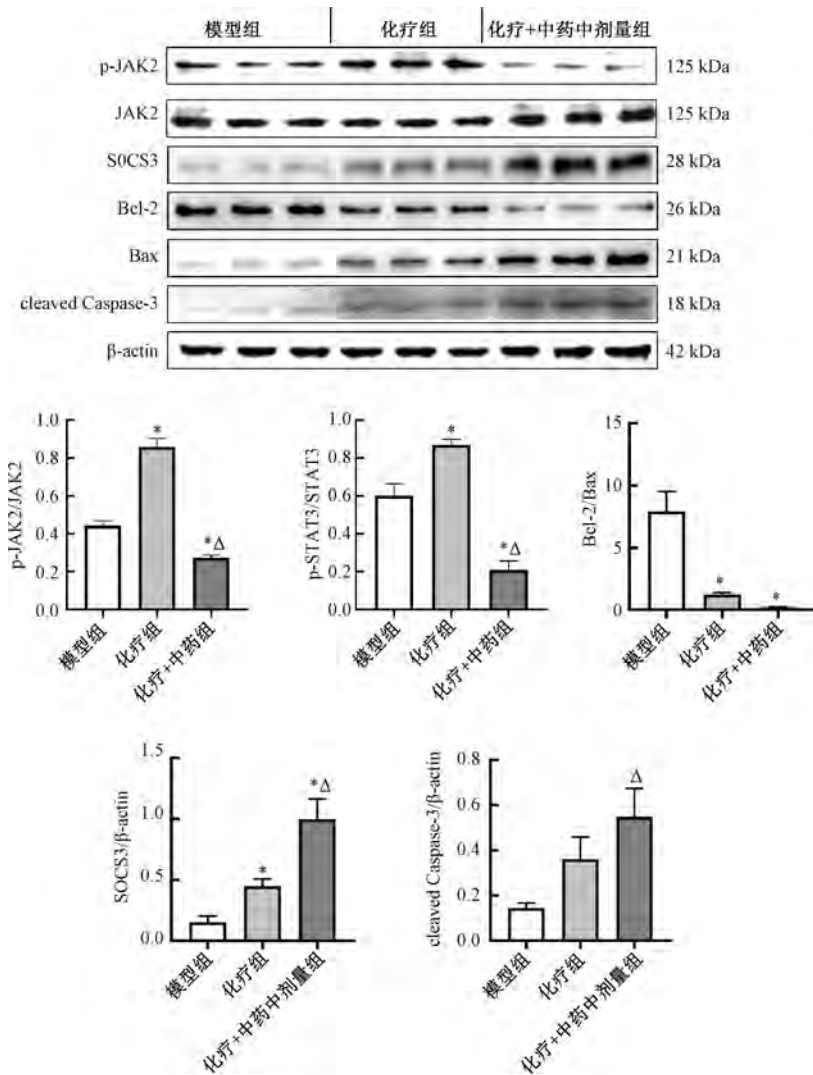
4 讨论

中医理论认为，结直肠癌的发生与脾肾亏虚、气血失调密切相关。中药联合化疗可改善结直肠癌患者预后^[17-18]，但 FOLFOX 化疗会诱导肿瘤细胞 JAK-STAT 通路异常激活，诱发化疗耐药与免疫抑制，是其疗效受限的核心原因^[6,8,16]。如何逆转化疗诱导的通路异常与免疫抑制，是实现化疗增效的关键突破口。本实验证实化疗+中药中剂量为协同效应最佳，因此后续研究围绕该组展开。

免疫荧光染色显示，单纯化疗无法逆转结直肠癌免疫抑制微环境，而化疗+中药中剂量可下调 Foxp3⁺Tregs 表达，上调 CD4⁺Th1、CD8⁺T 细胞表达。Foxp3⁺Tregs 可抑制效应 T 细胞抗肿瘤活性，CD4⁺Th1 及 CD8⁺T 细胞作为效应 T 细胞，具有抗肿瘤作用^[17]。Foxp3⁺Tregs 可通过分泌 IL-10、TGF-β1 等因子抑制 CD8⁺T、NK 细胞的抗肿瘤活性，其减少有助于打破免疫抑制平衡，解除对效应 T 细胞的抑制^[18-19]。CD4⁺Th1 细胞能激活抗原递呈细胞并分泌 IL-2 等细胞因子促进 CD8⁺T 细胞增殖，从而增强对肿瘤细胞的杀伤作用^[20-21]。本研究结果提示，健脾益肾养血方可通过调控 T 细胞亚群，逆转化疗诱导的免疫抑制，与化疗形成协同效应。

本研究发现，化疗+中药中剂量组抑瘤率最高，化疗+中药高剂量组抑瘤率虽优于化疗组，但较前者明显降低。从中医理论来看，本方遵循“扶正以祛邪”的理念，中剂量为临床等效剂量，契合“扶正不壅滞、祛邪不伤正”的用药原则，可实现扶正与祛邪的动态平衡。而高剂量易致“补益太过、闭门留寇”，打破机体自身祛邪稳态，一定程度上削弱了化疗的杀伤效应，符合中医“中病即止”的用药原则。

通过网络药理学与转录组学分析，健脾益肾养血方的作用靶点显著富集于 JAK-STAT、HIF-1、MAPK 等信号通路，其中 JAK-STAT 通路是显著性



注：与模型组比较，* $P < 0.05$ ；与化疗组比较， $\Delta P < 0.05$ 。

图 10 各组小鼠肿瘤组织 p-JAK2、p-STAT3、SOCS3、Bcl-2、Bax、cleaved Caspase-3 蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

最强的共有通路，且方中人参、黄芪、当归的核心活性成分均可调控其关键蛋白^[22-25]，因此，本研究围绕该通路探讨复方的化疗增效机制。JAK-STAT 通路是细胞信号转导的核心枢纽，其异常激活与肿瘤发展密切相关。该通路中 JAK1、JAK2、JAK3 通过磷酸化 STAT 调控下游基因^[26]。SOCS3 表达异常会导致 STAT 信号持续激活促进肿瘤发生发展，上调 SOCS3 表达则可抑制该通路^[27]。STAT3 是该通路的核心促癌节点，一方面可通过下调促凋亡蛋白 Bax、上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 抑制肿瘤细胞凋亡^[28-31]；另一方面可诱导 Foxp3⁺ Treg 分化，抑制 CD8⁺ T 细胞抗肿瘤功能，形成免疫逃逸^[6-7]。因此，抑制 JAK2-STAT3 通路活化可增强抗肿瘤免疫应答^[8,16]。在免疫微环境层面，STAT3 可直接促进 Foxp3 转录，诱导初始 T 细胞分化为

Foxp3⁺ Tregs，缓解免疫抑制^[6,8]。同时，JAK-STAT 通路异常激活会促进 IL-6 等免疫抑制因子分泌^[7,26]，进一步抑制效应 T 细胞活性^[16,18]。本研究结果显示，FOLFOX 化疗本身可诱导结直肠癌移植瘤组织中 JAK2-STAT3 通路的异常激活，而健脾益肾养血方与化疗联用可精准逆转该异常激活，这是二者实现协同增效的核心作用靶点。

综上所述，健脾益肾养血方可能通过抑制 JAK-STAT 通路，激活肿瘤细胞凋亡并重塑肿瘤免疫微环境，从而协同化疗增强疗效，有望成为结直肠癌化疗的潜在辅助用药。本研究结论基于动物模型，有待临床样本进一步验证，复方多靶点协同机制及通路间的交叉调控仍有待深入解析。

利益冲突声明： 本文所有作者均声明不存在利益冲突。

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] 王劲松, 魏家燕, 彭敏. 2023年美国癌症统计报告和全球最新癌症统计数据解读及启示[J]. *实用肿瘤杂志*, 2023, 38(6): 523-527.
- [3] 饶佳伟, 许诗语, 陈创奇. 2024年度结直肠癌治疗研究进展[J]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2025, 17(2): 182-188.
- [4] Liu Y, Dai S Y, Xu Y X, *et al.* Integration of network pharmacology and experimental validation to explore Jixueteng—Yinyanghuo herb pair alleviate cisplatin-induced myelosuppression[J]. *Integr Cancer Ther*, 2024, 23: 15347354241237969.
- [5] Wang X, Li J, Chen R E, *et al.* Active ingredients from chinese medicine for combination cancer therapy[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(11): 3499-3525.
- [6] Zhang L Y, Kuca K, You L, *et al.* Signal transducer and activator of transcription 3 signaling in tumor immune evasion[J]. *Pharmacol Thera*, 2022, 230: 107969.
- [7] Hu Y M, Dong Z G, Liu K D. Unraveling the complexity of STAT3 in cancer: molecular understanding and drug discovery[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 23.
- [8] Huang B, Lang X L, Li X H. The role of IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway in cancers[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1023177.
- [9] 赵锡恒. 参藤合剂治疗化学物接触性白细胞减少症[J]. *辽宁中医杂志*, 1996, 23(9): 26.
- [10] 许燕芳, 曹辉琼, 贾靖, 等. 健脾化痰方治疗胃癌前病变的疗效及相关机制探讨[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2023, 31(2): 132-135.
- [11] 黄继汉, 黄晓晖, 陈志扬, 等. 药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2004, 9(9): 1069-1072.
- [12] 谢璐, 张莉莉, 李玲, 等. 不同动物大肠癌造模方法的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(17): 227-234.
- [13] Li M, Song L H, Yue G G L, *et al.* Bigelovin triggered apoptosis in colorectal cancer *in vitro* and *in vivo* via upregulating death receptor 5 and reactive oxidative species[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42176.
- [14] 蒋星, 刘平安, 谢梦洲, 等. 参山颗粒对CT26. WT荷瘤小鼠的免疫调节及抗肿瘤作用[J]. *湖南中医药大学学报*, 2023, 43(9): 1576-1583.
- [15] 夏小军, 雷旭东, 段赟, 等. 扶金化积丸对Lewis肺癌荷瘤小鼠的抑瘤作用及机制[J]. *中成药*, 2022, 44(1): 67-71.
- [16] Mengie A T, Tilahun M Z, Behaile T A, *et al.* Role of JAK2/STAT3 signaling pathway in the tumorigenesis, chemotherapy resistance, and treatment of solid tumors: a systemic review[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 1349-1364.
- [17] Lv B Z, Wang Y P, Ma D J, *et al.* Immunotherapy: reshape the tumor immune microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 844142.
- [18] Li Y, Zhang C G, Jiang A M, *et al.* Potential anti-tumor effects of regulatory T cells in the tumor microenvironment: a review[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 293.
- [19] Song D M, Ding Y. A new target of radiotherapy combined with immunotherapy: regulatory T cells[J]. *Front Immunol*, 2024, 14: 1330099.
- [20] Ni L H, Xu J N, Li Q P, *et al.* Focusing on the immune cells: recent advances in immunotherapy for biliary tract cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2024, 16: 941-963.
- [21] Escors D, Bocanegra A, Chocarro L, *et al.* Systemic CD4 immunity and PD-L1/PD-1 blockade immunotherapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 13241.
- [22] Song T Z, Zhang Y S, Zhu L G, *et al.* The role of JAK/STAT signaling pathway in cerebral ischemia-reperfusion injury and the therapeutic effect of traditional Chinese medicine: A narrative review[J]. *Medicine*, 2023, 102(46): e35890.
- [23] 高伟静, 林朋朝. 黄芪多糖通过JAK2/STAT3通路调控人膝关节炎软骨细胞增殖与凋亡[J]. *医学研究杂志*, 2022, 51(2): 67-71; 91.
- [24] 李亮, 姬艳苏. 黄芪总皂苷对心力衰竭大鼠JAK2和STAT3的影响[J]. *西部中医药*, 2018, 31(9): 17-20.
- [25] 李月, 汤轶波, 李韵歌, 等. 基于IL-6、JAK2/STAT3信号通路探讨复方当归注射液在缺血性卒中炎症反应中的作用[J]. *湖南中医药大学学报*, 2020, 40(4): 412-417.
- [26] Xu J Y, Zhang J R, Mao Q F, *et al.* The interaction between autophagy and JAK/STAT3 signaling pathway in tumors[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 880359.
- [27] La Manna S, De Benedictis I, Marasco D. Proteomimetics of natural regulators of JAK-STAT pathway: novel therapeutic perspectives[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 792546.
- [28] Shen Y T, Thng D K H, Wong A L A, *et al.* Mechanistic insights and the clinical prospects of targeted therapies for glioblastoma: a comprehensive review[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2024, 13(1): 40.
- [29] Kapoor I, Bodo J, Hill B T, *et al.* Targeting Bcl-2 in B-cell malignancies and overcoming therapeutic resistance[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(11): 941.
- [30] Fathi E, Vandghanouni S, Montazersaheb S, *et al.* Mesenchymal stem cells promote caspase-3 expression of SH-SY5Y neuroblastoma cells *via* reducing telomerase activity and telomere length[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2021, 24(11): 1583-1589.
- [31] Hui Y M, Xia K, Zhong J C, *et al.* SENP1 reduces oxidative stress and apoptosis in renal ischaemia-reperfusion injury by deSUMOylation of HIF-1 α [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(16): e70043.