

败酱草中黄酮类化学成分影响大肠癌发生发展的作用机制研究进展

张平平, 贾茹, 岑戎, 刘宏杰*, 王炎
(上海中医药大学附属曙光医院, 上海 201203)

[摘要] 大肠癌是消化系统常见恶性肿瘤,居全球癌症发病谱第3位和死因谱第2位。近年来大肠癌发病率呈上升趋势,发病年龄呈现年轻化,癌症负担沉重,因此防治大肠癌发生发展及复发转移对降低大肠癌发病率和死亡率具有重要意义。败酱草具有清热解毒、消痈排脓的功效,对炎性肠病、消化道肿瘤、盆腔炎症、妇科肿瘤等多种疾病具有良好的疗效。临床常应用败酱草治疗大肠癌,但其作用机制尚不完全清楚。现代研究发现败酱草含有三萜类、皂苷、环烯醚萜类、黄酮类等多种化学成分,具有抗氧化、抗肿瘤、抗菌、抗病毒等多种药理作用,其中黄酮类化学成分是败酱草主要抗肿瘤成分,网络药理及谱效关系分析认为,槲皮素、木犀草素、芹菜素、异牡荆素、异红草苷在败酱草抑制大肠癌发生发展过程中起主要作用。体内外研究显示,败酱草中黄酮类化学成分可以从防止大肠癌癌前病变、抑制癌细胞生长增殖、阻滞癌细胞周期、促进癌细胞凋亡、逆转大肠癌耐药等多种途径发挥抗肿瘤作用。黄酮类化合物口服利用度低,肠道是黄酮类化合物在体内的主要代谢部位,其代谢途径与肠道微生物关系密切。该文对败酱草中主要黄酮类化学成分抗肿瘤机制及其对肠道微生物群影响相关研究做一综述,以期深入研究败酱草抗大肠癌作用机制、转化临床应用提供研究思路。

[关键词] 败酱草; 黄酮类化合物; 大肠癌; 肠道菌群

[中图分类号] R2-0;R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)04-0240-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20230825

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20230210.1724.020>

[网络出版日期] 2023-02-13 11:02:51

Mechanism of Flavonoids in *Patriniae Herba* in Affecting Occurrence and Development of Colorectal Cancer

ZHNAG Pingping, JIA Ru, CEN Rong, LIU Hongjie*, WANG Yan

(Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

[Abstract] Colorectal cancer is a common malignant tumor in the digestive system, ranking third in incidence and second in the cause of death worldwide. In recent years, the incidence of colorectal cancer is on the rise, and the age of patients with colorectal cancer tends to be younger, with a heavy cancer burden. It is of great significance to prevent the occurrence, development, recurrence, and metastasis of colorectal cancer to reduce the incidence and mortality of colorectal cancer. *Patriniae Herba* has the effects of clearing heat, removing toxins, eliminating carbuncle, and discharging pus and shows good therapeutic efficacy on inflammatory bowel disease, digestive tract tumors, pelvic inflammation, gynecological tumor, and so on. *Patriniae Herba* is often used in the clinical treatment of colorectal cancer, but its mechanism of action is not clear. Modern studies have found that *Patriniae Herba* contains triterpenoids, saponins, iridoids, flavonoids, and other chemical

[收稿日期] 2022-10-13

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82104619,82122075);上海市炎症性肿瘤转化病证生物学前沿研究基地项目(2021KJ03-12);促进市级医院临床技能与临床创新三年行动计划项目(SHDC2020CR4047);上海市浦东新区联合攻关项目(PW2020D-4);上海市卫健委卫生行业临床研究专项(20214Y0455)

[第一作者] 张平平,在读硕士,从事中医药防治消化道恶性肿瘤的临床研究,E-mail: 1689448018@qq.com

[通信作者] *刘宏杰,博士,副主任医师,从事中医药防治恶性肿瘤的临床与基础研究,E-mail: ceffee@163.com

components, with antioxidant, anti-tumor, anti-bacterial, and other pharmacological effects. The main anti-tumor components of *Patriniae Herba* are flavonoids. The analysis of network pharmacology and the spectrum-effect relationship has suggested that quercetin, luteolin, apigenin, isoorientin, and isovitexin play a major role in inhibiting the occurrence and development of colorectal cancer. *In vivo* and *in vitro* studies have shown that flavonoids in *Patriniae Herba* can play an anti-tumor role in various ways, such as preventing precancerous lesions of colorectal cancer, inhibiting the growth and proliferation of cancer cells, blocking cancer cell cycle, promoting cancer cell apoptosis, and reversing drug resistance of colorectal cancer. The oral availability of flavonoids is low. The gut is the main metabolic site of flavonoids in the body, its metabolic pathway is closely related to gut microbiota. This paper reviewed the anti-tumor mechanism of flavonoids and their influence on gut microbiota to provide a reference for further research on the mechanism of *Patriniae Herba* against colorectal cancer and its clinical application.

[Keywords] *Patriniae Herba*; flavonoids; colorectal cancer; gut microbiota

大肠癌是消化系统常见恶性肿瘤,居全球癌症发病谱第3位和死因谱第2位^[1]。根据国家癌症中心发布的《2016年中国癌症发病率和死亡率》数据,我国2016年大肠癌新发病例40.8万人,死亡病例19.6万人,分别居我国癌症发病率第2位,癌症死亡原因第4位^[2]。近年来大肠恶性肿瘤发病趋势上升,且呈现年轻化,癌症负担沉重,因此防治大肠癌发生发展、预防大肠癌复发转移对降低大肠癌发病率和死亡率具有重要意义。

败酱草是我国传统中药材,最早收载于《神农本草经》,被列为中品,一名“鹿肠”,味辛苦,性微寒,归大肠、肝、胃经,具有清热解毒、消痈排脓的功效。2015年版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)收载为:“败酱草为败酱科植物黄花败酱 *Patrinia scabiosaeifolia* (PS)或白花败酱 *Patrinia villosa* (PVJ)的干燥全草”。败酱草对炎性肠病、消化道肿瘤、盆腔炎症、妇科肿瘤等多种疾病具有良好的疗效。临床常应用败酱草治疗大肠癌,但其作用机制尚不完全清楚。现代研究发现败酱草含有三萜类、皂苷、环烯醚萜类、黄酮类等多种化学成分,具有广泛的药理活性,包括抗氧化、抗肿瘤、抗炎、抗菌和抗病毒等作用^[3-4]。多项研究表明黄花败酱草可通过抑制细胞增殖、阻滞细胞周期、减少肿瘤血管生成、逆转肿瘤耐药等多种方式发挥抗大肠癌发生发展的作用^[5-9]。体外药效学研究发现,总黄酮含量与抗肿瘤抑制率相关性良好^[10]。目前研究显示,黄酮类化合物是败酱草的主要抗肿瘤化学成分,并已从败酱草中提取六十余种黄酮类化学成分^[11]。网络药理及谱效关系分析认为,槲皮素、木犀草素、芹菜素、异牡荆素、异红草苷在败酱草抑制大肠癌发生发展过程中起主要作用,且作用途径广

泛^[12-14]。本文就败酱草中抗大肠癌主要黄酮类化学成分作用机制进行综述,以期为深入研究败酱草抗大肠癌作用机制、研发抗大肠癌新药并转化临床应用提供研究思路。

1 防治大肠癌癌前病变

异常隐窝病灶(ACF)是大肠肿瘤形成过程中最早出现的组织学改变,抑制ACF形成可有效预防大肠癌发生^[15]。

研究表明,槲皮素可通过多途径减少ACF从而防止大肠癌发生发展,具体机制可总结如下:①抑制隐窝细胞有丝分裂^[16];②减少影响增殖和凋亡的炎症介质^[17];③减少隐窝 β -连环蛋白(β -catenin)积累^[18-19];④影响线粒体途径如增加促凋亡蛋白B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)表达、激活胱天蛋白酶-9(Caspase-9),降低抗凋亡蛋白Bcl-2水平以减少ACF防止大肠癌发生^[20]。另外槲皮素联合微囊化双歧杆菌和乳酸杆菌可增加Apc^{Min/+}小鼠肠道益生菌如双歧杆菌和乳酸菌丰度,调节肠道菌群,抑制分泌型糖蛋白(Wnt)/ β -catenin信号通路^[21]。

木犀草素是败酱草中最有效的黄酮类抗癌化合物之一,相关研究显示其可增加抗氧化酶的活性减少ACF发生^[22]。慢性炎症也会增加大肠癌的风险,炎症细胞因子有助于形成肿瘤支持性微环境,芹菜素可有效减弱结肠组织中炎症细胞浸润,降低核转录因子- κ B(NF- κ B)和信号传导及转录激活蛋白3(STAT3)活性,抑制炎症诱导的致癌作用^[23]。

2 调控细胞周期,调节大肠癌细胞生长增殖

调控细胞周期依赖细胞周期蛋白(Cyclin)及细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)有序的合成、激活、严格的划分及降解,阻滞细胞周期有助于修复细胞

损伤,减少基因突变,减少肿瘤的发生。调控大肠癌细胞周期、抑制肿瘤细胞生长增殖是败酱草中黄酮类化合物抗肿瘤作用之一。

研究显示,槲皮素可剂量依赖性地方式使 HT-29 细胞 S 期细胞周期停滞^[24],与细胞周期蛋白 B₁ 蛋白受体 (Cyclin B₁-R) 相互作用,静止 G₂/M 期^[25]。木犀草素可减少二甲基胍 (DHM) 诱导大肠肿瘤数量和肿瘤大小,使 DHM 诱导大肠癌发病率降低 70%~90% (0.1、0.2、0.3 mg·kg⁻¹)^[26],并浓度依赖地减少 DNA 合成 HT-29 细胞数量,抑制 CDK2 和 CDK4 活性,使 G₁ 期停滞^[27]。

WANG 等^[28]研究发现,芹菜素可通过诱导可逆的 G₂/M 停滞、抑制丝/苏氨酸蛋白激酶 (p34^{cdc2}) 的活性和细胞周期蛋白 B₁ (Cyclin B₁) 的积累阻滞大肠癌细胞生长。miRNA-215-5P 是致癌过程中的肿瘤抑制因子,miRNA-215 的过表达抑制细胞增殖并触发细胞周期阻滞,CHENG 等^[29]研究结果表明芹菜素可以上调 miRNA-215-5P 的表达、调节转录因子 E2F1 和 E2F3 表达诱导 G₀/G₁ 期的细胞凋亡和细胞周期停滞。异荛草苷是一种 C-糖基黄酮,以时间和剂量依赖性的方式对人结肠癌细胞发挥细胞增殖抑制作用,抑制细胞的活力和增殖,阻滞细胞周期,其机制与降低细胞周期蛋白 D₁ (Cyclin D₁) 和 CDK6 表达,增加细胞周期调控因子 p53、p21 mRNA 表达相关^[30]。

3 促进肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡是控制细胞数量的稳态机制,主要有两种途径:死亡受体介导的外源性凋亡途径和线粒体介导的内在凋亡途径,2 种途径最终都可以激活胱天蛋白酶 (Caspase) 级联反应,随之将死亡信号传递给细胞。Caspase 家族基因、Bcl-2 族基因、磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 通路的激活在细胞凋亡中发挥重要作用,败酱草中主要黄酮类化合物可以作用于内外途径、细胞凋亡相关基因及通路促大肠癌细胞凋亡。

槲皮素可通过调控多条信号通路转导,促进大肠癌细胞凋亡,如下调磷酸化 (p)-Akt、原癌基因蛋白 (Myc)、影响 Akt-CSN6-Myc 信号传导轴^[24];抑制环氧化酶 (COX) 基因表达,并抑制 NF-κB 下调 Bcl-2、上调 p53 和 AMP 依赖蛋白激酶 (AMPK) 信号传导,抑制表皮生长因子受体 (EGFR) 的磷酸化,从而抑制结肠癌细胞的下游信号传导^[31];增加 Bax/Bcl-2 触发凋亡途径、激活 Caspase 级联反应等^[32];此外,研究发现 KRAS 突变型的大肠癌细胞对槲皮素

较野生型敏感,激活 c-Jun N-末端激酶 (JNK) 可能是槲皮素选择性作用的潜在机制^[33],KRAS 突变型肿瘤细胞对化疗和靶向治疗更易耐药,如不推荐 KRAS 突变患者使用 EGFR 抑制剂,槲皮素选择性地诱导 KRAS 突变型大肠癌细胞凋亡,其或可为研发直接靶向 KRAS 突变型肿瘤细胞的新药提供选择。

木犀草素通过触发聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (PARP) 裂解诱导 BE 结直肠癌细胞凋亡,其机制可能与靶向钙蛋白酶,下调 DNA 甲基转移酶 1 (DNMT₁) 和 PHD Finger 1 (UHRF₁) 有关^[34]。另外,增加 Caspase-3、Caspase-7、Caspase-9 活化,增强 PARP,降低 p21,髓细胞白血病序列 -1 (Mcl-1), Bcl-x 和癌基因 Mdm-2 的表达^[27];减少 HT-29 细胞中的胰岛素样生长因子 1 的受体 (IGF-1R) 信号传导,下调 PI3K/Akt 和细胞外调节蛋白激酶 (ERK1/2) 途径的激活可能是木犀草素诱导的细胞凋亡和细胞周期停滞的机制^[35]。

异荛草苷可通过下调 Bcl-2、上调 Bax、Caspase-3 诱导结肠癌细胞凋亡,且未发现其细胞增殖抑制作用^[36]。异荛草苷可以显著增加 Caspase-3 和 Caspase-8 在结直肠腺癌细胞中的表达水平,降低 HT-29 细胞中 Bcl-2 的表达诱导细胞凋亡^[30]。芹菜素可通过增强 APC 蛋白表达来增加细胞凋亡^[37],还可以通过增加 Caspase-9、激活 Bax 促大肠癌细胞凋亡^[38]。

4 抑制上皮间质转化

上皮间质转化是肿瘤细胞获得迁移转移的能力的过程,在癌细胞迁移和侵袭中起着至关重要的作用。芹菜素抗肿瘤细胞转移作用被广泛研究,其机制包括①抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK)/Akt 信号通路^[38];②抑制 β-catenin/TCF/LEF 信号传导激活,抑制 Wnt 下游靶基因的表达^[39];③减少 Akt 磷酸化进而上调线粒体中肌动蛋白结合蛋白 Transgelin (TAGLN) 表达、下调基质金属蛋白酶 -9 (MMP-9) 表达防止细胞增殖和迁移^[40];④减弱癌基因 NEDD9 的表达,减少黏着斑激酶 (FAK)、Src 和 Akt 的磷酸化调节细胞转化抑制大肠癌细胞转移^[41]。

木犀草素可使高度侵袭性 CT26 鼠结肠癌细胞系的肝转移小鼠模型肝转移率降低 24%^[42],但其作用机制有待进一步研究。体内外研究均发现异荛草苷可以增加 E-钙黏蛋白、胞质紧密黏连蛋白 -1 (ZO-1) 表达,降低 N-钙黏蛋白、波形蛋白、及转录因子 Slug、Snail 的表达从而抑制肠癌上皮间质转化,

同时发现异牡荆苷有效机制与抑制 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路激活有关,该通路异常激活可促进细胞增殖、抑制凋亡,其在癌细胞耐药性和转移过程中也发挥重要作用,由于机体反应的复杂性,异牡荆苷作用机制可能涉及多种途径,未来需进一步明确异牡荆苷对该通路具体作用机制^[36]。

5 逆转大肠癌耐药

P-糖蛋白(P-gp)介导的多药耐药是癌症化疗成功的重大障碍。研究发现,槲皮素可以提高阿霉素对 P-gp 过表达的 SW620/Ad300 细胞的细胞增殖抑制,抑制 P-gp 的 ATP 驱动的转运活性,增加了阿霉素在细胞内的积累。该研究还发现阻断 D-谷氨酰胺和 D-谷氨酸代谢可能是槲皮素逆转多药耐药的另一条作用途径^[43]。槲皮素联合顺铂治疗大肠癌在预防顺铂肾毒性同时增强其抗癌活性^[44]。

转移性结直肠癌患者更易发生耐药,转移性肿瘤细胞通过 HER2 扩增或激活 KRAS-MEK 下游信号通路逃避 EGFR 抑制,SHARMA 等^[45]筛选潜在多靶点植物化合物,发现芹菜素可能在全身水平上对抗 mCRC 的抑制剂,CHEN 等^[46]研究发现芹菜素可以靶向 mTOR/PI3K/Akt 信号通路抑制结直肠癌细胞顺铂耐药性。

败酱草中主要黄酮类化合物防治大肠癌的机制见表 1。

6 调节肠道菌群及其代谢物发挥抗肿瘤作用

黄酮类化合物属于多酚类化合物的一种,是广泛存在于植物中的次级代谢产物,其口服生物利用度差,尿液、血液中的代谢物很少^[49],与肠道菌群的相互作用是其发挥生物学作用的重要途径之一。黄酮类化合物大多数以糖苷的形式存在于食物中,这些共轭和聚合物形式生物利用度差,肠道代谢是其重要的代谢方式。人体肠道中存在大量的微生物群,黄酮类化合物在肠道菌群和消化酶的作用下分解或代谢成游离态的黄酮小分子或次级代谢产物,通过与胃肠道细胞表面的特定受体结合,影响多个基因的表达和信号通路从而发挥其药理作用,同时这些代谢产物还可以用过门静脉进入肝脏运输至其他组织^[50-51]。

体内实验结果显示,黄酮类化合物在大肠中充分发挥其抗氧化活性和清除自由基作用^[52]。肠道细菌可以裂解不同的黄酮类 C-单糖苷,如异牡荆苷被纤维素溶剂真杆菌脱糖为芹菜素,通过肝肠循环发挥直接抗肿瘤作用^[53];同时芹菜素与肠道微生物

群接触并被代谢成更小的生物可利用分子,肠道代谢可能比肝脏代谢更重要^[54]。

黄酮类化合物作为功能性物质在人体多种生理功能的发挥主要依赖于肠道微生物的代谢转化;同时黄酮类化合物及其代谢产物又能通过改变肠道菌群构成和酶活性进一步影响人体健康^[55-57]。人类肠道微生物群在人体代谢和健康中发挥重要作用,微生物生态失调被认为是导致致癌的重要因素^[58]。黄酮类化合物也会影响肠道微生物群的多样性和丰度,如芦丁和槲皮素均能抑制致病菌大肠埃希菌和黏质沙雷氏菌的生长,槲皮素还可以抑制肺炎克雷伯菌和变形杆菌^[59]。山柰酚可以提高厚壁菌(*Firmicutes*)和拟杆菌(*Bacteroidetes*)的比例来重塑肠道微生物组群,增加普雷沃氏菌科(*Prevotellaceae*)和瘤胃菌科(*Ruminococcaceae*)等有益菌调节肠道菌群^[60]。黄酮类化合物对肠道微生物群影响及其对结直肠癌作用机制需要更多试验论证。

7 小结与展望

败酱草抗肿瘤生物活性广泛,可通过减少 ACF 防治癌前病变、调控细胞周期,调节大肠癌细胞生长增殖、促进肿瘤细胞凋亡、抑制上皮间质转化、逆转大肠癌耐药、调节肠道菌群等多途径发挥抗肿瘤作用。LIU 等^[5]发现黄花败酱(EEPS)治疗使大肠癌小鼠异种移植肿瘤重量降低 45%,EEPS 在体内体外均可抑制结直肠肿瘤生长,经 EEPS 处理的细胞表现典型的凋亡形态特征。血管生成在癌症进展和转移中起着重要作用,是抗癌治疗的重要靶点。内皮细胞特异性标志物 CD31 是新血管生长的指标。CHEN 等^[8]发现经 EEPS 处理的小鼠肿瘤中 CD31 阳性细胞的百分比显著降低,证明了 EEPS 的体内抗血管生成活性;血管内皮生长因子-A(VEGF-A)是最有效的血管生成刺激因子之一,EEPS 治疗明显降低了大肠癌肿瘤组织和 HT-29 细胞中 VEGF-A mRNA 和蛋白表达水平,EEPS 可能通过抑制肿瘤血管生成来抑制结直肠癌的生长。HUANG 等^[7]研究发现败酱草可以通过抑制 Akt 途径和促进癌细胞凋亡来克服 5-氟尿嘧啶(5-FU)耐药癌细胞的化学抵抗力。

但败酱草黄酮类单体的相关研究仍较缺乏,多数黄酮类化学成分仍缺乏体内外及临床数据观察,败酱草及败酱草中黄酮类化学成分作用机制,及其与肠道微生物相互关系仍未清楚,有待进一步研究需进一步明确。近年来,越来越多的肠道微生物

表1 败酱草中主要黄酮类化合物防治大肠癌的机制
Table 1 Mechanism of main flavonoid compounds in *Panicularia* for prevention and treatment of colorectal cancer

黄酮类化合物	模型	作用途径	参考文献
槲皮素	DMH 诱导雄性 Wistar rats	抑制有丝分裂减少 ACF	[16]
	偶氮甲烷(AOM)诱导雄性 SD 大鼠	COX-1、COX-2,减缓诱导型一氧化氮合酶(iNOS)水平上升	[17]
	AOM 诱导雄性 F344 大鼠	抑制 β -catenin 积累	[19]
	AOM 诱导雄性 F344 大鼠	增加活性 Caspase-9 和 Bax 表达,减少 Bcl-2 表达,减少 ACF	[20]
	AOM 诱导雄性 F344 大鼠	调节隐窝细胞中细胞增殖减少 ACF	[18]
	Apc ^{Min/+} 小鼠 Caco-2 细胞	抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路	[21]
	HT-29	影响 Akt-CSN6-Myc 信号传导轴	[24]
	Caco2 和 DLD-1 细胞培养物	下调 Cyclin B ₁ ,减少 β -catenin,诱导促凋亡 JNK/JUN 途径	[25]
	Colo-320、Colo-741	Bax/Bcl-2,增加 p16、核纤成蛋白 B ₁ (Lamin B ₁)、Cyclin B ₁ 表达	[32]
	DMH 诱导 Wistar 大鼠	减少 COX-2、NF- κ B;降低增殖细胞核抗原(PCNA)、Bax、APC;增加 Bax、APC,减少 Bal-2、 β -catenin	[31]
	DLD-1 ^{KRASG13D} DLD-1 ^{KRASWT}	抑制 Akt、激活 JNK 途径	[33]
	SW620/Ad300	抑制 P-gp 逆转耐药	[43]
木犀草素	AOM 诱导雄性 Balb/c 小鼠	降低硫代巴比妥酸反应物(TBARS)和羟基自由基(OH)水平,降低 ACF 发生率	[22]
	AOM 诱导 Balb/c 小鼠癌变	抑制 MMP-2、MMP-9,上调基质金属蛋白酶抑制因子-2(TIMP-2)	[47]
	HT-29 细胞系	抑制 CDK4、CDK2 阻滞细胞周期,增加 Caspase-3、Caspase-7、Caspase-9 活化,增强 PARP 诱导细胞凋亡	[27]
	HT-29 细胞系	减少 IGF-1R	[35]
	BE 结直肠癌细胞	触发 PARP 诱导细胞凋亡	[34]
	CT26 细胞系	抗癌、抑制肝转移	[42]
	DSS 诱导 UC 小鼠	抑制 STAT3/NF- κ B 信号转导	[48]
芹菜素	SW480、HCT116	增加 Caspase-9、激活 Bax 抑制 p38 MAKp/Akt 通路	[38]
	AOM/DSS 诱导 CAC 小鼠模型	降低了 CAC 小鼠结肠癌标志物 CEA、CK8、CK18 和抑癌基因 p53 在结直肠组织的表达	[23]
	HCT116	通过 miRNA-215-5p 下调 E2F1 和 E2F3	[29]
	HT-29	增强 APC 表达	[37]
	SW480、HCT15	Wnt/ β -catenin 信号通路	[39]
	SW480、HT-29 和 Caco-2	抑制 p34 ^{CDC2} ,抑制 Cyclin B ₁ 积累,G ₂ /M 时细胞周期停滞	[28]
	SW480、DLD-1 和 LS174T	上调 TAGLN 降低 MMP-9,抑制 Akt Ser473 和 Akt Thr308 磷酸化	[40]
异牡荆苷	人结肠上皮细胞(HCEC)、HT-29、SW480、HCT116、LoVo	NEDD9/Src/Akt 级联反应	[41]
		抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路激活,下调 Bcl-2、上调 Bax、Caspase-3、上皮间质转化	[36]
异荭草苷	HT-29 细胞系	增加 p53、p21 mRNA 表达,增加 Caspase-3、Caspase-8 表达,降低 Bcl-2 表达	[30]

态学者关注到真菌、真核生物、病毒等对大肠癌发生发展的影响,败酱草黄酮类单体成分是否通过以上物种发挥抗肿瘤作用也值得更多的研究关注。此外,根据败酱草中黄酮类化学成分作用机制,对其活性成分进行修饰以提高生物利用率,或可助力于进一步推动中医药在抗大肠癌治疗进展。

[参考文献]

[1] 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.
[2] ZHENG R, ZHANG S, ZENG H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. J Nat Can Cen, 2022, 2(1): 1-9.
[3] 范宇,沙冬梅,沙马里牛,等. 白花败酱草的化学成分、药理活性及质量控制研究进展[J]. 中国中药杂志,2022,47(22):6005-6019.

- [4] 赵桢,徐佳越,刘少璇,等. 黄酮类中药单体对卵巢癌信号通路调控作用的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(19): 222-230.
- [5] LIU L, SHEN A, CHEN Y, et al. *Patrinia scabiosaefolia* induces mitochondrial-dependent apoptosis in a mouse model of colorectal cancer[J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(2): 897-903.
- [6] ZHANG M, SUN G, SHEN A, et al. *Patrinia scabiosaefolia* inhibits the proliferation of colorectal cancer *in vitro* and *in vivo* via G₁/S cell cycle arrest [J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(2): 856-860.
- [7] HUANG S Z, LIU W Y, HUANG Y, et al. *Patrinia scabiosaefolia* inhibits growth of 5-FU-resistant colorectal carcinoma cells via induction of apoptosis and suppression of Akt pathway [J]. *Chin J Integr Med*, 2019, 25(2): 116-121.
- [8] CHEN L, LIU L, YE L, et al. *Patrinia scabiosaefolia* inhibits colorectal cancer growth through suppression of tumor angiogenesis[J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(3): 1439-1443.
- [9] 邹鑫,余霞,付加伟,等. 薏苡附子败酱散对结肠癌细胞 HCT116 凋亡的影响及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(21): 41-48.
- [10] 魏一萌,王帅,孟宪生,等. 基于 SMMC-7721 肝癌细胞生长抑制的两种败酱草药效比较及提取方法研究[J]. 中国医药科学, 2013, 3(11): 35-37.
- [11] GONG L, ZOU W, ZHENG K, et al. The Herba *Patriniae* (Caprifoliaceae): A review on traditional uses, phytochemistry, pharmacology and quality control[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, doi: 10.1016/j.jep.2020.113264.
- [12] 周丽萍,韩啸,李晓晨,等. 基于谱效关系的白花败酱草黄酮部位抗肠肿瘤活性成分筛选研究[J]. 亚太传统医药, 2021, 17(6): 45-48.
- [13] 丁昕瑶,王帅,李天娇,等. 基于细胞凋亡芯片的白花败酱草乙酸乙酯部位抗结肠癌的物质基础研究[J]. 中南药学, 2022, 20(3): 537-543.
- [14] 吴梦雪,彭涛,崔亚新,等. 基于网络药理学探讨败酱草治疗大肠癌的作用机制[J]. 河南中医, 2021, 41(5): 780-784.
- [15] CLAPPER M L, CHANG W L, COOPER H S. Dysplastic aberrant crypt foci: Biomarkers of early colorectal neoplasia and response to preventive intervention[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2020, 13(3): 229-240.
- [16] GEE J M, HARA H, JOHNSON I T. Suppression of intestinal crypt cell proliferation and aberrant crypt foci by dietary quercetin in rats[J]. *Nutr Cancer*, 2002, 43(2): 193-201.
- [17] WARREN C A, PAULHILL K J, DAVIDSON L A, et al. Quercetin may suppress rat aberrant crypt foci formation by suppressing inflammatory mediators that influence proliferation and apoptosis [J]. *J Nutr*, 2009, 139(1): 101-105.
- [18] TANAKA T, KAWABATA K, HONJO S, et al. Inhibition of azoxymethane-induced aberrant crypt foci in rats by natural compounds, caffeine, quercetin and morin[J]. *Oncol Rep*, 1999, 6(6): 1333-1340.
- [19] DIHAL A A, DE BOER V C, VAN DER WOUDE H, et al. Quercetin, but not its glycosidated conjugate rutin, inhibits azoxymethane-induced colorectal carcinogenesis in F344 rats [J]. *J Nutr*, 2006, 136(11): 2862-2867.
- [20] VOLATE S R, DAVENPORT D M, MUGA S J, et al. Modulation of aberrant crypt foci and apoptosis by dietary herbal supplements (quercetin, curcumin, silymarin, ginseng and rutin) [J]. *Carcinogenesis*, 2005, 26(8): 1450-1456.
- [21] BENITO I, ENCÍO I J, MILAGRO F I, et al. Microencapsulated bifidobacterium bifidum and lactobacillus gasseri in combination with quercetin inhibit colorectal cancer development in Apc (Min/+) mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, doi: 10.3390/ijms22094906.
- [22] ASHOKKUMAR P, SUDHANDIRAN G. Protective role of luteolin on the status of lipid peroxidation and antioxidant defense against azoxymethane-induced experimental colon carcinogenesis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2008, 62(9): 590-597.
- [23] AI X Y, QIN Y, LIU H J, et al. Apigenin inhibits colonic inflammation and tumorigenesis by suppressing STAT3-NF- κ B signaling[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(59): 100216-100226.
- [24] YANG L, LIU Y, WANG M, et al. Quercetin-induced apoptosis of HT-29 colon cancer cells via inhibition of the Akt-CSN6-Myc signaling axis [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(5): 4559-4566.
- [25] REFOLO M G, D'ALESSANDRO R, MALERBA N, et al. Anti proliferative and pro apoptotic effects of flavonoid quercetin are mediated by CB1 receptor in human colon cancer cell lines [J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(12): 2973-2980.
- [26] MANJU V, NALINI N. Protective role of luteolin in 1, 2-dimethylhydrazine induced experimental colon carcinogenesis [J]. *Cell Biochem Funct*, 2007, 25(2): 189-194.

- [27] LIM D Y, JEONG Y, TYNER A L, et al. Induction of cell cycle arrest and apoptosis in HT-29 human colon cancer cells by the dietary compound luteolin [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 292(1): 66-75.
- [28] WANG W, HEIDEMAN L, CHUNG C S, et al. Cell-cycle arrest at G₂/M and growth inhibition by apigenin in human colon carcinoma cell lines [J]. *Mol Carcinog*, 2000, 28(2): 102-110.
- [29] CHENG Y, HAN X, MO F, et al. Apigenin inhibits the growth of colorectal cancer through down-regulation of E2F1/3 by miRNA-215-5p [J]. *Phytomedicine*, 2021, doi: 10.1016/j.phymed.2021.153603.
- [30] GUNDOGDU G, DODURGA Y, ELMAS L, et al. Investigation of the anticancer mechanism of isoorientin isolated from *eremurus spectabilis* leaves via cell cycle pathways in HT-29 human colorectal adenocarcinoma cells [J]. *Eurasian J Med*, 2018, 50(3): 168-172.
- [31] SHREE A, ISLAM J, SULTANA S. Quercetin ameliorates reactive oxygen species generation, inflammation, mucus depletion, goblet disintegration, and tumor multiplicity in colon cancer: Probable role of adenomatous polyposis coli, β -catenin [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(4): 2171-2184.
- [32] ÖZSOY S, BECER E, KABADAYI H, et al. Quercetin-mediated apoptosis and cellular senescence in human colon cancer [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2020, 20(11): 1387-1396.
- [33] YANG Y, WANG T, CHEN D, et al. Quercetin preferentially induces apoptosis in KRAS-mutant colorectal cancer cells via JNK signaling pathways [J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(2): 117-124.
- [34] KRIFA M, LELOUP L, GHEDIRA K, et al. Luteolin induces apoptosis in BE colorectal cancer cells by downregulating calpain, UHRF1, and DNMT1 expressions [J]. *Nutr Cancer*, 2014, 66(7): 1220-1227.
- [35] LIM D Y, CHO H J, KIM J, et al. Luteolin decreases IGF- II production and downregulates insulin-like growth factor- I receptor signaling in HT-29 human colon cancer cells [J]. *BMC Gastroenterol*, 2012, doi: 10.1186/1471-230X-12-9.
- [36] ZHU H, ZHAO N, JIANG M. Isoviteixin attenuates tumor growth in human colon cancer cells through the modulation of apoptosis and epithelial-mesenchymal transition via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Biochem Cell Biol*, 2021, 99(6): 741-749.
- [37] CHUNG C S, JIANG Y, CHENG D, et al. Impact of adenomatous polyposis coli (APC) tumor suppressor gene in human colon cancer cell lines on cell cycle arrest by apigenin [J]. *Mol Carcinog*, 2007, 46(9): 773-782.
- [38] ZHANG X, ZHANG W, CHEN F, et al. Combined effect of chrysin and apigenin on inhibiting the development and progression of colorectal cancer by suppressing the activity of p38-MAPK/Akt pathway [J]. *IUBMB Life*, 2021, 73(5): 774-783.
- [39] XU M, WANG S, SONG Y U, et al. Apigenin suppresses colorectal cancer cell proliferation, migration and invasion via inhibition of the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(5): 3075-3080.
- [40] CHUNHUA L, DONGLAN L, XIUQIONG F, et al. Apigenin up-regulates transgelin and inhibits invasion and migration of colorectal cancer through decreased phosphorylation of Akt [J]. *J Nutr Biochem*, 2013, 24(10): 1766-1775.
- [41] DAI J, VAN WIE P G, FAI L Y, et al. Downregulation of NEDD9 by apigenin suppresses migration, invasion, and metastasis of colorectal cancer cells [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2016, 311: 106-112.
- [42] NASO L G, BADIOLA I, MARQUEZ CLAVIJO J, et al. Inhibition of the metastatic progression of breast and colorectal cancer *in vitro* and *in vivo* in murine model by the oxidovanadium (IV) complex with luteolin [J]. *Bioorg Med Chem*, 2016, 24(22): 6004-6011.
- [43] ZHOU Y, ZHANG J, WANG K, et al. Quercetin overcomes colon cancer cells resistance to chemotherapy by inhibiting solute carrier family 1, member 5 transporter [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173185.
- [44] LI Q C, LIANG Y, HU G R, et al. Enhanced therapeutic efficacy and amelioration of cisplatin-induced nephrotoxicity by quercetin in 1, 2-dimethyl hydrazine-induced colon cancer in rats [J]. *Indian J Pharmacol*, 2016, 48(2): 168-171.
- [45] SHARMA A, SINHA S, RATHAUR P, et al. Reckoning apigenin and kaempferol as a potential multi-targeted inhibitor of EGFR/HER2-MEK pathway of metastatic colorectal cancer identified using rigorous computational workflow [J]. *Mol Divers*, 2022, 26(6): 3337-3356.

- [46] CHEN X, XU H, YU X, et al. Apigenin inhibits *in vitro* and *in vivo* tumorigenesis in cisplatin-resistant colon cancer cells by inducing autophagy, programmed cell death and targeting m-TOR/PI3K/Akt signalling pathway[J]. J Buon, 2019, 24(2): 488-493.
- [47] PANDURANGAN A K, DHARMALINGAM P, SADAGOPAN S K, et al. Luteolin inhibits matrix metalloproteinase 9 and 2 in azoxymethane-induced colon carcinogenesis[J]. Hum Exp Toxicol, 2014, 33(11): 1176-1185.
- [48] AU A, LI B, WANG W, et al. Effect of dietary apigenin on colonic ornithine decarboxylase activity, aberrant crypt foci formation, and tumorigenesis in different experimental models [J]. Nutr Cancer, 2006, 54(2): 243-251.
- [49] XIAO J, CAPANOGLU E, JASSBI A R, et al. Advance on the flavonoid C-glycosides and health benefits[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2016, 56 (Suppl 1): 29-45.
- [50] MARÍN L, MIGUÉLEZ E M, VILLAR C J, et al. Bioavailability of dietary polyphenols and gut microbiota metabolism: Antimicrobial properties [J]. Biomed Res Int, 2015, doi: 10. 1155/2015/905215.
- [51] ROWLAND I, GIBSON G, HEINKEN A, et al. Gut microbiota functions: Metabolism of nutrients and other food components[J]. Eur J Nutr, 2018, 57(1): 1-24.
- [52] ZHANG Y, TIE X, BAO B, et al. Metabolism of flavone C-glucosides and p-coumaric acid from antioxidant of bamboo leaves (AOB) in rats[J]. Br J Nutr, 2007, 97(3): 484-494.
- [53] BRAUNE A, BLAUT M. Intestinal bacterium Eubacterium cellulosolvens deglycosylates flavonoid C-and O-glucosides [J]. Appl Environ Microbiol, 2012, 78(22): 8151-8153.
- [54] WANG M, FIRRMAN J, LIU L, et al. A review on flavonoid apigenin: Dietary intake, ADME, antimicrobial effects, and interactions with human Gut microbiota[J]. Biomed Res Int, 2019, doi: 10. 1155/2019/7010467.
- [55] 苏镶月, 崔刚, 张波, 等. 黄酮类化合物调节肠道菌群的研究进展[J]. 广东化工, 2022, 49(6): 116-117, 122.
- [56] 杨文博, 彭丹, 曹思邈, 等. 微生物合成黄酮类化合物研究进展[J]. 生命科学, 2022, 34(2): 220-227.
- [57] 李涛, 李绮丽, 张群, 等. 基于肠道菌群的黄酮类化合物生理功能研究进展[J]. 中国食品学报, 2022, 22(2): 357-368.
- [58] TAO J, LI S, GAN R Y, et al. Targeting gut microbiota with dietary components on cancer: Effects and potential mechanisms of action[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2020, 60(6): 1025-1037.
- [59] DUDA-CHODAK A, TARKO T, SATORA P, et al. Interaction of dietary compounds, especially polyphenols, with the intestinal microbiota: A review [J]. Eur J Nutr, 2015, 54(3): 325-341.
- [60] QU Y, LI X, XU F, et al. Kaempferol alleviates murine experimental colitis by restoring Gut microbiota and inhibiting the LPS-TLR4-NF- κ B axis [J]. Front Immunol, 2021, doi: 10. 3389/fimmu. 2021. 679897.

[责任编辑 张丰丰]