

引用:茅雯君,谭云艳,罗天平,闫家盼,陈凯瑞,左飞.淫羊藿昔治疗结肠癌的作用机制研究进展[J].中医药导报,2025,31(11):131-135.

淫羊藿昔治疗结肠癌的作用机制研究进展*

茅雯君,谭云艳,罗天平,闫家盼,陈凯瑞,左 飞
(南京中医药大学常州附属医院,江苏 常州 213000)

[摘要] 总结淫羊藿昔治疗结肠癌的作用机制。淫羊藿昔可通过调控相关蛋白,阻滞细胞周期从而抑制结肠癌细胞异常增殖;淫羊藿昔可通过调控促/抗凋亡蛋白的平衡诱导结肠癌细胞发生程序性死亡;淫羊藿昔可通过抑制肿瘤细胞的侵袭和迁移从而治疗结肠癌;淫羊藿昔可通过重构免疫细胞功能、重建T细胞免疫监视改善肿瘤免疫抑制微环境;淫羊藿昔与放化疗的协同使用,可提升化疗/放疗疗效。

[关键词] 结肠癌;淫羊藿昔;治疗机制;综述

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2025)11-0131-05

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.11.024

Research Progress on the Mechanism of Icariin in Treating Colon Cancer

MAO Wenjun, TAN Yunyan, LUO Tianping, YAN Jiapan, CHEN Kairui, ZUO Fei

(Changzhou Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine,
Changzhou Jiangsu 213000, China)

[Abstract] This article summarizes the mechanism of icariin in the treatment of colon cancer. Icariin can inhibit the abnormal proliferation of colon cancer cells by regulating related proteins and blocking the cell cycle; it can induce programmed cell death in colon cancer cells by regulating the balance of pro-apoptotic and anti-apoptotic proteins; it can treat colon cancer by inhibiting the invasion and migration of tumor cells; it can improve the tumor immunosuppressive microenvironment by reconstructing immune cell function and restoring T-cell immune surveillance; the combined use of icariin with radiotherapy and chemotherapy can enhance the efficacy of chemotherapy/radiotherapy.

[Keywords] colon cancer; icariin; therapeutic mechanism; review

结肠癌(colorectal cancer,CRC)是全球发病率排第三位的消化系统恶性肿瘤^[1]。我国结肠癌的发病率和死亡率呈持续上升趋势,这与环境变迁、饮食模式西方化及生活方式久坐化密切相关^[2]。目前西医治疗以手术切除联合放化疗、靶向治疗或免疫治疗为主^[3],但仍面临术后并发症、耐药及复发转移等临床瓶颈^[4-6]。中医药基于整体观和辨证论治原则,可通过多靶点、多通路调控机制发挥抗肿瘤作用,在结肠癌治疗领域展现出独特优势^[7-8]。特别是以淫羊藿昔(Icariin,Ica)为代表的天然活性成分,其抗肿瘤效应已通过现代药理学研究逐步阐明^[9-11]。

淫羊藿昔源自植物淫羊藿。现代研究表明淫羊藿昔及其衍生物具有提升生殖能力^[12]、保护心功能^[13]、骨保护^[14]、神经保护^[15]、调节内分泌^[16]等作用。淫羊藿昔及其衍生物也有着良好的抗肿瘤作用,在乳腺癌、肝癌、结肠癌的治疗中展现出抗癌

活性^[17]。本文将归纳淫羊藿昔的抗肿瘤作用,对淫羊藿昔治疗结肠癌的作用机制进行综述,以期为后续深入研究提供依据。

1 抑制结肠癌细胞增殖

癌细胞具有无限增殖的特性,其异常增殖的调控已成为肿瘤治疗的核心靶点。近年来,淫羊藿昔及其代谢产物在抗肿瘤领域的研究备受关注。淫羊藿昔及其三种脱糖代谢物(淫羊藿次昔I、淫羊藿次昔II、淫羊藿素)对人肺癌(A-549)、乳腺癌(MCF-7)、肝癌(SMMC-7721)及结肠癌(HT-29)等多种肿瘤细胞的体外增殖均表现出显著抑制作用。其中淫羊藿次昔II的抑制效果尤为突出^[18],提示其可能具有更好的抗肿瘤活性。

针对结肠癌这一高发消化道恶性肿瘤,研究者进一步聚焦于淫羊藿昔的作用特性。王璐等^[19]研究发现,淫羊藿昔在一定浓度范围内可显著抑制人结肠癌细胞株HCT116、SW620的

*基金项目:2025年江苏省研究生实践创新计划项目(SJCX25-0955)

通信作者:罗天平,男,主任医师,研究方向为中西医结合治疗外科疾病

增殖,且抑制效应与药物浓度呈正相关,呈现出典型的剂量依赖性特征。张蕾等^[20]的研究不仅验证了淫羊藿苷对结肠癌细胞增殖的抑制作用,更深入揭示了其背后的分子机制——通过调控关键蛋白网络发挥作用。其中,乙醛脱氢酶2(aldehyde dehydrogenase 2, ALDH2)作为重要的抗氧化酶,可通过清除细胞内过量活性氧(reactive oxygen species, ROS)减轻氧化应激损伤。ALDH2表达水平与肿瘤发生发展密切相关。ALDH2异常表达是肿瘤进展的重要生物学标志^[21-23],而淫羊藿苷能上调ALDH2表达。这可能是其发挥抗肿瘤作用的重要切入点。另一关键蛋白钙依赖性磷脂结合蛋白1(Copine-1, CPNE1)可通过调节细胞内钙离子动态平衡,参与细胞周期进程与凋亡调控,从而抑制肿瘤细胞生长^[24-25]。尽管淫羊藿苷可通过上调ALDH2与CPNE1表达抑制结肠癌细胞增殖,但其对这两种蛋白具体活性的调控方式(如翻译后修饰、亚细胞定位改变等),以及是否存在其他协同信号通路的参与,仍需进一步深入探究。

除蛋白调控外,细胞周期阻滞是淫羊藿苷抑制肿瘤增殖的另一核心机制。体外实验^[26-27]显示,淫羊藿苷可特异性阻滞人结肠癌细胞HT29从G₀/G₁期向S期的过渡,干扰脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)合成前的准备阶段,抑制肿瘤细胞的增殖进程。这一发现提示,淫羊藿苷可能通过“多靶点协同”的方式发挥作用——既通过调控关键蛋白网络改善肿瘤微环境,又通过直接干预细胞周期进程阻断增殖链条。

综上所述,淫羊藿苷在结肠癌防治中展现出独特的优势。淫羊藿苷可通过上调抗氧化酶ALDH2、调节钙稳态蛋白CPNE1等方式多维度调控肿瘤细胞生物学行为,同时淫羊藿苷具有细胞周期阻滞效应,可阻断增殖信号。这些发现不仅为解析淫羊藿苷的抗肿瘤机制提供了新视角,更提示其具有作为潜在抗肿瘤药物的应用前景。未来研究若能进一步阐明其蛋白调控的具体分子路径,并验证其在体内模型中的疗效,将为基于淫羊藿苷的抗肿瘤靶向治疗策略开发奠定坚实基础。

2 促进结肠癌细胞凋亡

细胞凋亡作为细胞主动启动的程序性死亡机制,是机体维持内环境稳定的重要“防御系统”。它不仅能及时清除体内异常增殖或具有癌变倾向的细胞,更能直接诱导肿瘤细胞“自杀”,在肿瘤发生发展的早期防控中扮演着关键角色。近年来,针对淫羊藿苷诱导肿瘤细胞凋亡的研究,为理解其抗肿瘤机制提供了新的视角。

王璐等^[19]研究表明,0.55、110、220 μmol/L梯度浓度的淫羊藿苷处理HCT116细胞后,HCT116细胞凋亡率从(6.70±3.19)%上升至(56.85±3.66)%;0.80、160、320 μmol/L梯度浓度的淫羊藿苷处理SW620细胞后,SW620细胞凋亡率从(3.28±0.12)%上升至(50.35±2.17%)。两组数据均呈现清晰的“剂量-效应”关系,提示淫羊藿苷的促凋亡作用具有显著的浓度依赖性,即浓度越高,促凋亡效果越强。其机制可能与其对凋亡相关蛋白网络的精准调控有关:随着淫羊藿苷浓度增加,促凋亡蛋白[活化胱天蛋白酶-3(cleaved Caspase-3)和B淋巴细胞瘤-2相关X蛋白(B-cell lymphoma-2 associated X protein, Bax)]的表达显著上调,而抗凋亡蛋白[胱天蛋白

酶-3(Caspase-3)和B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)]的表达则被抑制。这种“促凋亡蛋白激活+抗凋亡蛋白抑制”的双向调控,可打破细胞内促凋亡与抗凋亡的平衡,最终推动细胞走向程序性死亡。

结直肠癌对肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)的耐药性一直是临床治疗的难点^[28]。作为癌症治疗的靶点,TRAIL可通过激活死亡受体(如DR4、DR5)诱导肿瘤细胞凋亡,但其疗效常因肿瘤细胞抗凋亡蛋白(如Bcl-2家族)的过度表达而降低^[29-30]。而淫羊藿苷与TRAIL的协同应用为这一困境提供了破局思路。研究表明,二者联用可显著增强HCT116细胞的凋亡敏感性,其机制与激活ROS-ERK-chop信号轴密切相关。该通路可通过上调DR4、DR5的表达,强化TRAIL下游的死亡受体信号传导^[31]。这一发现不仅解释了淫羊藿苷如何突破TRAIL耐药屏障,更揭示了其作为“增敏剂”的潜在价值。

综上所述,淫羊藿苷在诱导结肠癌细胞凋亡中展现出双重优势:一方面,淫羊藿苷可通过调控促/抗凋亡蛋白的平衡,以浓度依赖的方式促进肿瘤细胞死亡;另一方面,淫羊藿苷能与TRAIL协同作用,突破结直肠癌对TRAIL的耐药限制,显著提升治疗效果。当然,现有研究仍存在可拓展的空间。如淫羊藿苷诱导凋亡的“最大效应剂量”尚未明确,过高浓度是否会导致细胞毒性或其他副作用?其与TRAIL的协同机制是否涉及其他信号通路的交叉调控?这些问题需通过体内实验(如荷瘤小鼠模型)进一步验证。总体而言,淫羊藿苷通过多靶点调控凋亡网络、突破TRAIL耐药壁垒的特性,为其作为抗结直肠癌药物的开发提供了坚实的理论依据。

3 抑制结肠癌细胞侵袭和迁移

肿瘤细胞的侵袭迁移能力是肿瘤转移的关键环节,而Transwell小室实验为观察这一过程提供了直观工具。研究显示,当结肠癌HT29细胞经梯度浓度(0、10、20、30、40、50 μmol/L)的淫羊藿苷干预24 h后,穿膜细胞数量随药物浓度升高呈现显著递减趋势——浓度越高,穿膜细胞越少^[20]。淫羊藿苷对结肠癌细胞的侵袭迁移具有明确的“浓度依赖性抑制效应”。

作为关键抑癌基因,p53可通过多重机制构建精密的抑癌网络。p53既能感知DNA损伤并启动修复程序,又能在修复失败时触发细胞周期阻滞。此外,p53还可直接激活促凋亡通路,形成从“修复”到“清除”的全链条防御体系^[32]。在这一网络中,Bax与Bcl-2的动态平衡尤为关键。Bax作为促凋亡因子,可通过促进线粒体释放细胞色素C推动凋亡;Bcl-2作为抗凋亡因子,能抑制细胞色素C释放从而抑制凋亡进程^[33]。Bax/Bcl-2比值直接影响细胞的凋亡进程。最新研究进一步揭示了p53调控凋亡的“双重策略”:一方面p53能选择性激活Bax基因的转录,增加促凋亡蛋白的供给;另一方面p53能抑制Bcl-2的表达,降低抗凋亡蛋白的水平。这种“一升一降”的调控失衡,最终打破了细胞存活与死亡的平衡,从而实现对异常细胞的精准清除^[34]。而淫羊藿苷的作用,正与这一机制深度契合。研究表明,在p53野生型结肠癌HCT116细胞模型中,淫羊藿苷能通过两条路径激活p53功能:其一,淫羊藿苷能促进p53蛋白Ser15位点的磷酸化修饰,增强其转录活性,使其更高效地“指挥”下游基因表达;其二,淫羊藿苷能直接调控Bcl-2/Bax

的比值,推动线粒体膜电位崩溃并释放细胞色素C,进而激活 Caspase-9/3级联反应,最终启动线粒体依赖性凋亡通路^[35]。淫羊藿昔的抗肿瘤效应高度依赖p53的完整功能状态,提示其可能是一种“p53依赖型”抗肿瘤药物。这一结论的普适性仍需验证——在p53突变型结肠癌模型中,淫羊藿昔是否还能通过类似机制发挥作用?若p53功能缺失,其抗肿瘤策略是否会失效?这些问题为后续研究指明了方向。

综上所述,淫羊藿昔的抗肿瘤作用呈现出多维度的特点:它既能通过抑制侵袭迁移阻断肿瘤扩散,又能通过激活 p53-Bax/Bcl-2凋亡轴诱导肿瘤细胞死亡,且这两种效应均表现出浓度依赖性。这种“抑制转移+诱导死亡”的双重打击模式,为其作为潜在抗肿瘤药物的开发提供了有力的理论支撑。

4 改善肿瘤免疫抑制

肿瘤免疫逃逸的核心机制在于其构建的免疫抑制微环境^[36],而淫羊藿昔可通过多维度调控该微环境展现出独特的抗肿瘤免疫重塑能力。淫羊藿昔不仅能调控免疫细胞的功能重塑,还能重构T细胞介导的免疫监视功能。

4.1 免疫细胞功能重构 淫羊藿昔对肿瘤免疫微环境的调控呈现“双向调节”特征:一方面淫羊藿昔能促进CD8⁺T细胞的活化和肿瘤浸润,增强其细胞毒性效应;另一方面淫羊藿昔能抑制M2型肿瘤相关巨噬细胞极化^[27],逆转免疫抑制微环境。这种双向调节可能通过信号转导及转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3,STAT3)/核因子κB/nuclear factor κB cells,NF-κB)信号轴实现。STAT3的磷酸化水平变化会直接影响T细胞活化效率,而NF-κB的激活则会调控巨噬细胞极化方向。淫羊藿昔还能上调树突状细胞的抗原呈递能力^[27],形成“抗原提呈-T细胞激活-效应杀伤”的完整免疫应答链条。

4.2 T细胞免疫监视重建 作为适应性免疫应答的核心执行者,T淋巴细胞不仅主导细胞免疫反应,同时协调体液免疫应答。有研究证实,淫羊藿昔可通过CD8⁺T细胞介导的免疫调控机制,显著抑制MC38结直肠癌模型小鼠的肿瘤进展^[37]。淫羊藿昔能动态降低髓系抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells,MDSCs)浸润比例,抑制髓系细胞(MDSCs、中性粒细胞)PD-L1免疫检查点表达。这种对免疫负调控因子的双重阻断效应,说明淫羊藿昔能通过重建T细胞主导的免疫监视网络发挥治疗效应。

Fas细胞表面死亡受体(fas cell surface death receptor,Fas)/Fas配体(fas ligand,FasL)系统的异常表达是肿瘤免疫逃逸的重要机制。T细胞表面Fas受体与肿瘤细胞异常上调的FasL相互作用,可形成肿瘤免疫逃避微环境^[38-40]。该机制不仅会介导活化T细胞的凋亡清除,还会通过“反向杀伤”机制(肿瘤细胞 FasL过表达及Fas表达缺失)抵抗免疫攻击^[41-42]。在食管癌细胞(Eca-109,TE-13)小鼠模型中,淫羊藿昔可显著上调肿瘤组织Fas/FasL共表达,同步提升外周血FasL及IFN-γ水平。这种三重复合调控模式(受体表达增强、配体分泌增加、促炎因子释放)提示淫羊藿昔可能通过重塑Fas信号网络诱导食管癌细胞凋亡^[43]。结肠癌细胞同样存在FasL异常表达现象^[44],淫羊藿昔是否能够通过Fas/FasL信号轴激活T细胞免疫监视功能进而抑制结肠癌细胞进展,尚需更多实验研究证实。

总体而言,淫羊藿昔凭借其重塑肿瘤免疫微环境的能力,在抗结肠癌治疗中展现出显著潜力。然而,肿瘤免疫微环境是一个庞大且复杂的系统,淫羊藿昔对其中其他免疫细胞、非免疫细胞及非细胞物质的调节作用仍需进一步探索。

5 协同放化疗增效

作为结肠癌化疗药物,5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil,5-FU)单药或联合疗法虽为临床一线方案,但越来越多患者出现获得性耐药,导致肿瘤复发转移及不良预后^[45]。其耐药机制涉及DNA修复机制异常激活^[46]、腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate,ATP)结合盒转运体过表达^[47-48]、信号传导网络失调^[49]及叉头框蛋白M1(forkhead box protein M1,FOXM1)基因过表达^[50]等因素。近年研究显示,淫羊藿昔可通过多靶点干预打破耐药僵局,展现出独特的协同增效潜力。

SHI D B等^[51]通过体外实验和动物实验证明,淫羊藿昔与5-FU联用能产生化疗增敏效应。经淫羊藿昔预处理的细胞对5-FU的敏感性高于单独处理的细胞;淫羊藿昔协同5-FU能够明显增加结肠癌HCT166和HT29凋亡细胞的数量。动物实验进一步验证了淫羊藿昔与5-FU联用能增强化疗疗效。SHI D B等^[51]将HCT116细胞注射到小鼠体内以形成肿瘤。当肿瘤体积达到100 mm³时,小鼠分别接受载药、单独淫羊藿昔、单独5-FU或淫羊藿昔和5-FU联合治疗。结果显示,与其他3组比较,淫羊藿昔和5-FU联合治疗组小鼠肿瘤体积显著缩小。ZHANG Y等^[52]发现淫羊藿昔与放疗联用可产生协同效应。单独使用淫羊藿昔或单独使用放射线均可增加细胞凋亡。然而,当细胞同时接受淫羊藿昔和辐射处理时,细胞凋亡明显增强。此外,淫羊藿昔能显著增强放疗介导的肿瘤体积消退。

综上所述,与单独化疗或放疗比较,化疗或放疗与淫羊藿昔联合使用能进一步增强放化疗的抗肿瘤作用,为突破结直肠癌治疗瓶颈提供了新思路。淫羊藿昔的协同效应已获初步验证,未来研究或可基于生物标志物开发个性化联合治疗方案。

6 总结与展望

淫羊藿昔可以通过多种途径抑制结肠癌细胞增殖、迁移及侵袭,诱导结肠癌细胞死亡,改善结肠癌免疫抑制。此外淫羊藿昔联合放化疗药物可对抗结肠癌发展,使其成为治疗结肠癌的有力候选药物之一。目前临幊上结肠癌的治疗仍以西医治疗为主,包括手术治疗、放疗、化疗、免疫治疗与靶向治疗,但都有各自的局限性。淫羊藿昔可以与西医治疗相结合,从而更好发挥抗结肠癌作用。

尽管目前淫羊藿昔治疗结肠癌机制的研究已不断深入,但仍存在不足。(1)分子和基因水平上的调节机制有待深入探讨。淫羊藿昔能通过上调ALDH2和CPNE1蛋白表达抑制结肠癌细胞增殖,但其如何调节这些蛋白的活性,以及是否存在其他潜在的信号通路参与其中,仍需更多高质量研究予以阐明。(2)淫羊藿昔与其他抗癌药物的协同作用机制也是当前研究的一个空白点。联合用药可以提高治疗效果,减少药物剂量,降低副作用,是未来癌症治疗的重要方向。如何优化联合治疗方案,以达到最佳治疗效果,仍需进一步探索。(3)淫羊藿昔在结肠癌免疫治疗中的应用尚处于起步阶段。其调节免疫系统的具体机制,特别是如何影响免疫细胞的功能

和肿瘤微环境,以及如何与现有免疫治疗手段协同作用,都需要更多研究来揭示。(4)转化医学研究亟待突破。尽管临床前研究证实淫羊藿昔具有良好的抗结肠癌潜力,但其人体药代动力学特征(如生物利用度低、首过效应显著)及长期用药安全性仍需系统评估。未来研究需开展多中心临床试验,明确其最佳给药剂量、疗程及与其他疗法的协同效应,同时未来研究需结合代谢组学技术解析其体内代谢产物的活性差异,为临床转化提供可靠依据。为解决上述问题,未来研究需进一步探讨淫羊藿昔治疗结肠癌的作用机制,为临床结肠癌的治疗提供更多有力依据。

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] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA A Cancer J Clin, 2016, 66(2):115–132.
- [3] GARCÍA-ALFONSO P, TORRES G, GARCÍA G, et al. FOLFOXIRI plus biologics in advanced colorectal cancer[J]. Expert Opin Biol Ther, 2019, 19(5):411–422.
- [4] WROBEL P, AHMED S. Current status of immunotherapy in metastatic colorectal cancer[J]. Int J Colorectal Dis, 2019, 34(1):13–25.
- [5] LIEN C Y, LU C W, LIN Y H, et al. Chinese herbal medicine, Guilu Erxian glue, as alternative medicine for adverse side effects of chemotherapy in doxorubicin-treated cell and mouse models[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021:5548968.
- [6] XIAO Q, ZHAO W, WU C T, et al. Lemon-derived extracellular vesicles nanodrugs enable to efficiently overcome cancer multidrug resistance by endocytosis-triggered energy dissipation and energy production reduction[J]. Adv Sci (Weinh), 2022, 9(20):e2105274.
- [7] LIU L Q, LI M Z, YU M L, et al. Natural polysaccharides exhibit anti-tumor activity by targeting gut microbiota[J]. Int J Biol Macromol, 2019, 121:743–751.
- [8] XIE L M, SHEN M Y, HONG Y Z, et al. Chemical modifications of polysaccharides and their anti-tumor activities[J]. Carbohydr Polym, 2020, 229:115436.
- [9] GOU H Y, SU H, LIU D H, et al. Traditional medicine pientze Huang suppresses colorectal tumorigenesis through restoring gut microbiota and metabolites [J]. Gastroenterology, 2023, 165(6):1404–1419.
- [10] ZHANG Z Z, SHAO S Y, ZHANG Y R, et al. Xiaoyaosan slows cancer progression and ameliorates gut dysbiosis in mice with chronic restraint stress and colorectal cancer xenografts[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 132: 110916.
- [11] SUI H, ZHANG L, GU K J, et al. YYFZBJS ameliorates colorectal cancer progression in ApcMin/+ mice by remodeling gut microbiota and inhibiting regulatory T-cell generation[J]. Cell Commun Signal, 2020, 18(1):113.
- [12] TAN H L, CHAN K G, PUSPARAJAH P, et al. Anti-cancer properties of the naturally occurring aphrodisiacs: Icariin and its derivatives[J]. Front Pharmacol, 2016, 7: 191.
- [13] 王英军,孙英莲,唐炜,等.淫羊藿总苷对实验动物心血管系统的影响[J].中草药,2007,38(1):97–99.
- [14] 蔡国雄,曾意荣,曾建春.淫羊藿昔基于ER α -Wnt/ β -catenin信号通路对骨质疏松大鼠成骨分化的影响及机制研究[J].中医临床研究,2018,10(11):1–4.
- [15] ZHENG J, LIAO Y L, XU Y Y, et al. Icariin attenuates ischaemic stroke through suppressing inflammation mediated by endoplasmic reticulum stress signalling pathway in rats[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2022, 49(7):719–730.
- [16] 孟宪丽,张艺,李建亚,等.淫羊藿总黄酮对老年大鼠神经内分泌免疫调节作用的研究[J].中药药理与临床,1998, 14(4):10–11.
- [17] 廖香莲,吴涛,梅菊,等.淫羊藿昔及其代谢产物生物活性研究进展[J].中成药,2025,47(2):504–512.
- [18] 许晓蒙,孙发鑫,冯莹莹,等.淫羊藿昔脱糖产物制备及体外抗肿瘤活性[J].烟台大学学报(自然科学与工程版), 2021, 34(2):159–164.
- [19] 王璐,王杰,陈腾,等.淫羊藿昔激活内质网应激对人结肠癌细胞的凋亡作用[J].中国临床药理学杂志,2023,39(21): 3106–3110.
- [20] 张蕾,乔大伟,董小耘,等.淫羊藿昔对结肠癌增殖、侵袭抑制作用及机制研究[J].扬州大学学报(农业与生命科学版),2019,40(3):81–85.
- [21] CHEN L J, WU M Y, JI C Y, et al. Silencing transcription factor FOXM1 represses proliferation, migration, and invasion while inducing apoptosis of liver cancer stem cells by regulating the expression of ALDH2[J]. IUBMB Life, 2020, 72(2):285–295.
- [22] SEO W, GAO Y H, HE Y, et al. ALDH2 deficiency promotes alcohol-associated liver cancer by activating oncogenic pathways via oxidized DNA-enriched extracellular vesicles[J]. J Hepatol, 2019, 71(5):1000–1011.
- [23] HOU G J, CHEN L, LIU G, et al. Aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2) opposes hepatocellular carcinoma progression by regulating AMP-activated protein kinase signaling in mice[J]. Hepatology, 2017, 65(5):1628–1644.
- [24] TOMSIG J L, SOHMA H, CREUTZ C E. Calcium-dependent regulation of tumour necrosis factor-alpha receptor signalling by copine[J]. Biochem J, 2004, 378(3): 1089–1094.
- [25] RAMSEY C S, YEUNG F, STODDARD P B, et al.

- Copine-I represses NF-kappaB transcription by endo-proteolysis of p65[J]. *Oncogene*, 2008, 27(25):3516–3526.
- [26] 毛海婷, 张玲, 王芸, 等. 淫羊藿甙抗癌作用机制的实验研究[J]. 中药材, 2000, 23(9):554–556.
- [27] 张蕾. 基于Rap1GAP介导FAK/ERK信号探讨淫羊藿苷干预结肠癌增殖转移的作用及机制[D]. 扬州: 扬州大学, 2019.
- [28] VON KARSTEDT S, MONTINARO A, WALCZAK H. Exploring the TRAILS less travelled: TRAIL in cancer biology and therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(6):352–366.
- [29] RAHMAN M, PUMPHREY J G, LIPKOWITZ S. The TRAIL to targeted therapy of breast cancer[J]. *Adv Cancer Res*, 2009, 103:43–73.
- [30] MAKSIMOVIC-IVANIC D, STOSIC-GRUJICIC S, NICOLETTI F, et al. Resistance to TRAIL and how to surmount it[J]. *Immunol Res*, 2012, 52(1–2):157–168.
- [31] KIM B, SEO J H, LEE K Y, et al. Icariin sensitizes human colon cancer cells to TRAIL-induced apoptosis via ERK-mediated upregulation of death receptors[J]. *Int J Oncol*, 2020, 56(3):821–834.
- [32] LIEBL M C, HOFMANN T G. The role of p53 signaling in colorectal cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(9):2125.
- [33] 吴亭, 张云芳, 邱晓堂, 等. 滋肾固髓汤通过调控p38MAPK/p53信号通路诱导结直肠癌HCT-116细胞凋亡[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(9):1608–1613.
- [34] YENMIŞ G, BEŞLİ N, YAPRAK SARAÇ E, et al. Metformin promotes apoptosis in primary breast cancer cells by downregulation of cyclin D1 and upregulation of P53 through an AMPK-alpha independent mechanism[J]. *Turk J Med Sci*, 2021, 51(2):826–834.
- [35] TIAN M L, YANG S, YAN X P. Icariin reduces human colon carcinoma cell growth and metastasis by enhancing p53 activities[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2018, 51(10):e7151.
- [36] 张锦鹏, 李瑞超, 高轩, 等. 肿瘤免疫逃逸机制的研究进展[J]. 生命的化学, 2017, 37(3):367–372.
- [37] HAO H B, ZHANG Q, ZHU H, et al. Icaritin promotes tumor T-cell infiltration and induces antitumor immunity in mice[J]. *Eur J Immunol*, 2019, 49(12):2235–2244.
- [38] SEJIMA T, ISOYAMA T, MIYAGAWA I. Alteration of apoptotic regulatory molecules expression during carcinogenesis and tumor progression of renal cell carcinoma[J]. *Int J Urol*, 2003, 10(9):476–484.
- [39] KIM Y S, KIM K H, CHOI J A, et al. Fas (APO-1/CD95) ligand and Fas expression in renal cell carcinomas: Correlation with the prognostic factors[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2000, 124(5):687–693.
- [40] STRAND S, HOFMANN W J, HUG H, et al. Lymphocyte apoptosis induced by CD95 (APO-1/Fas) ligand-expressing tumor cells: A mechanism of immune evasion? [J]. *Nat Med*, 1996, 2(12):1361–1366.
- [41] LAKINS M A, GHORANI E, MUNIR H, et al. Cancer-associated fibroblasts induce antigen-specific deletion of CD8+T Cells to protect tumour cells[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):948.
- [42] UPADHYAY R, BOIARSKY J A, PANTSULAIA G, et al. A critical role for fas-mediated off-target tumor killing in T-cell immunotherapy[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(3):599–613.
- [43] 纪昕, 王崇, 李洁, 等. 淫羊藿苷通过增强Fas-FasL表达活性诱导裸鼠食管癌细胞凋亡[J]. 重庆医学, 2016, 45(12):1608–1611.
- [44] ZHANG X D, KANG Z C, LI Q J, et al. Antigen-adjuvant effects of icariin in enhancing tumor-specific immunity in mastocytoma-bearing DBA/2J mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 99:810–816.
- [45] LIANG L, WU J, LUO J, et al. Oxymatrine reverses 5-fluorouracil resistance by inhibition of colon cancer cell epithelial-mesenchymal transition and NF-κB signaling in vitro[J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(1):519–526.
- [46] CHO Y H, RO E J, YOON J S, et al. 5-FU promotes stemness of colorectal cancer via p53-mediated WNT/β-catenin pathway activation[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):5321.
- [47] 赵秦英, 张梅. TGF-β信号通路与结肠癌5-FU耐药性的发生机制[J]. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报, 2022, 43(6):466–470.
- [48] VAGHARI-TABARI M, MAJIDINIA M, MOEIN S, et al. microRNAs and colorectal cancer chemoresistance: New solution for old problem[J]. *Life Sci*, 2020, 259:118255.
- [49] XU W, LEE S H, QIU F J, et al. Association of SMAD4 loss with drug resistance in clinical cancer patients: A systematic meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2021, 16(5):e0250634.
- [50] VARGHESE V, MAGNANI L, HARADA-SHOJI N, et al. FOXM1 modulates 5-FU resistance in colorectal cancer through regulating TYMS expression[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):1505.
- [51] SHI D B, LI X X, ZHENG H T, et al. Icariin-mediated inhibition of NF-κB activity enhances the in vitro and in vivo antitumour effect of 5-fluorouracil in colorectal cancer[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 69(3):523–530.
- [52] ZHANG Y, WEI Y M, ZHU Z Y, et al. Icariin enhances radiosensitivity of colorectal cancer cells by suppressing NF-κB Activity[J]. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 2014, 69(2):303–310.

(收稿日期: 2025-04-22 编辑: 蒋凯彪)