

中药单体成分调控氧化应激防治消化道肿瘤的研究现状

Research progress on the regulation of oxidative stress by single components of traditional chinese medicine in the prevention and treatment of gastrointestinal tumors

高永泽^{1,2}, 张玉静³, 贾了婵³,
尉戎戎⁴, 苏海霞⁵, 赫子娇¹,
付兆媛^{1,2}, 张进丽¹

(1. 甘肃中医药大学 附属医院, 甘肃 兰州 730020;
2. 甘肃省中西医结合消化病临床医学研究中心, 甘肃
兰州 730000; 3. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000;
4. 甘谷县人民医院 消化内科, 甘肃 天水 741200;
5. 兰州市第二人民医院 肝病科, 甘肃 兰州 730000)

GAO Yong - ze^{1,2}, ZHANG Yu - jing³,
JIA Liao - chan³, YU Rong - rong⁴,
SU Hai - xia⁵, He Zi - jiao¹,
FU Zhao - yuan^{1,2}, ZHANG Jin - li¹

(1. Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730020, Gansu Province, China; 2. Gansu Provincial Clinical Research Center for Integrative Medicine in Gastroenterology, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; 3. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; 4. Department of Gastroenterology, Gangu County People's Hospital, Tianshui 741200, Gansu Province, China; 5. Department of Hepatology, the Second People's Hospital of Lanzhou, Lanzhou 730000, Gansu Province, China)

基金项目: 国家重点研发计划基金资助项目(2025ZD0551500); 甘肃省自然科学基金资助项目(25JRRA238); 甘肃省卫生健康行业科研计划基金资助项目(GSWSQN2022-03); 甘肃省中西医结合消化病临床医学研究中心基金资助项目(23YFFA0054); 甘肃省中西医结合肿瘤临床医学研究中心开放基金资助项目(zlx2021-4); 中西医结合学科2023年度“双一流”科研重点项目暨甘肃省中医药防治慢性疾病重点实验室开放课题基金资助项目(GSSYLXM-05); 2022年陇原青年创新创业人才基金资助项目

作者简介: 高永泽(1995-), 男, 住院医师, 主要从事中西医结合防治消化系统疾病方面的工作和研究

通信作者: 付兆媛, 主任医师, 硕士生导师
Tel: (0931) 8630716
E-mail: 1464884242@qq.com
张进丽, 主治医师
Tel: (0931) 8635873
E-mail: 13609331723@163.com

摘要: 消化道肿瘤作为临床上常见且危害严重的恶性肿瘤, 其发生发展与氧化应激密切相关。氧化应激通过诱导细胞内活性氧(ROS)水平失衡, 促进肿瘤细胞增殖、侵袭及耐药性形成, 已成为当前肿瘤防治研究的重要靶点。近年来, 中药单体成分因其结构明确、作用多样以及多靶点调控的特性, 在调节氧化应激方面展现出显著潜力。本文系统综述了多种中药单体成分通过抗氧化机制抑制消化道肿瘤细胞增殖与迁移、诱导细胞凋亡, 并调节肿瘤微环境等方面的最新研究进展, 重点分析了其中涉及的关键信号通路和分子靶点, 如核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)及核因子 κ B(NF- κ B)等。结合现有实验证据及部分临床数据, 进一步揭示了中药单体在消化道肿瘤防治中的潜在应用价值及当前研究所面临的挑战, 以期为该领域的基础研究与新药研发提供理论依据和方向参考。

关键词: 中药单体; 氧化应激; 消化道肿瘤

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.03.018

中图分类号: R273 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2026)03-0412-07

Abstract: Gastrointestinal tumors, as clinically prevalent and highly malignant cancers, are closely associated with oxidative stress in their development. By inducing imbalances in intracellular reactive oxygen species (ROS) levels, oxidative stress promotes tumor cell proliferation, invasion, and drug resistance, making it a key target in contemporary cancer prevention and treatment research. In recent years, individual components of traditional Chinese medicine (TCM) have demonstrated significant potential in regulating oxidative stress due to their well-defined structures, diverse actions, and multi-target regulatory properties. This systematic review summarizes recent advances in how various TCM monomeric components inhibit gastrointestinal tumor cell proliferation and migration, induce apoptosis, and modulate the tumor microenvironment through antioxidant mechanisms. It focuses on analyzing key signaling pathways and molecular targets involved, such as nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2), mitogen-activated protein kinase (MAPK), and nuclear factor kappa-B (NF- κ B). Integrating existing experimental evidence and partial clinical data, this review further reveals the potential application value of TCM monomers in the prevention and treatment of gastrointestinal tumors, while identifying current research challenges. It aims to provide theoretical foundations and directional references for basic research and new drug development in this field.

Key word: single-component Chinese herbal medicine; oxidative stress; gastrointestinal tumors

消化道肿瘤(如食管癌、胃癌和结直肠癌)在全球发病率和死亡率较高^[1],且早期症状隐匿,多数患者确诊时已为晚期临床治疗难度大。研究表明,氧化应激在肿瘤发生发展中起关键作用,既细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成与清除失衡,致使 ROS 过度累积,造成细胞结构损伤、脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)突变等,促进肿瘤的增殖转移^[2]。在消化道肿瘤中,氧化应激诱发的慢性炎症及肿瘤微环境重塑,是促进恶性进展的重要机制之一^[3]。然而,其具体的分子调控网络及其与临床治疗耐药性的关系尚不明确。因此,深入探讨氧化应激相关信号通路在消化道肿瘤发生及化疗敏感性调控中的作用具有重要意义。传统中药以其多靶点、多途径的作用特点,在抗肿瘤研究中受到重视。中药单体成分(如黄酮类、皂苷类和生物碱等)可通过调控氧化应激水平,抑制肿瘤细胞增殖、诱导凋亡及改善肿瘤微环境^[4]。例如,黄酮类化合物可有效降低 ROS 介导的细胞损伤,调节超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)等抗氧化酶活性,并抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症因子表达,从而缓解氧化应激状态^[5]。此外,部分中药成分还可通过调节核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等关键信号通路,增强免疫应答,抑制肿瘤进展^[6]。然而,氧化应激作为肿瘤治疗的重要靶点。中药单体成分因其多靶点、抗炎、免疫调节等特性,在调控氧化应激及抗肿瘤方面展现出显著潜力。现代纳米技术与药物载体技术的发展,为其靶向递送和控释提供了新途径。例如,基于纳米载体递送黄酮类成分可在肿瘤组织中特异性诱导 ROS 爆发,通过加剧氧化应激选择性促进肿瘤细胞凋亡,并减轻对正常组织的损伤^[7-8],这种“氧化应激放大”策略为肿瘤精准治疗提供了新思路。然而,中药单体通过氧化应激途径防治消化道肿瘤的作用机制尚缺乏系统总结,其与纳米技术结合的临床应用前景仍需深入探讨。因此,本文围绕中药单体调控氧化应激在消化道肿瘤中的最新研究进展,全面分析其分子机制及治疗潜力,以期为该领域的理论创新与临床转化提供参考。

1 氧化应激在消化道肿瘤发生发展中的作用机制

1.1 氧化应激与肿瘤细胞 DNA 损伤及基因突变

ROS 是细胞代谢过程中产生的活性分子,在生理状态下参与细胞信号转导与内环境稳态的维持,但其

过量积累可引发 DNA 损伤,进而促进肿瘤发生与发展。ROS 可引起 DNA 链断裂、碱基氧化及突变,从而激活原癌基因并导致抑癌基因功能丧失,诱发基因组不稳定性,为消化道肿瘤的早期发生奠定分子基础。例如,在胃癌组织中,氧化应激水平升高伴随抗氧化能力下降,可加剧氧化损伤性细胞死亡;关键基因如关键基因如含三联基序蛋白(tripartite motif containing 62, 62TRIM62)、间质上皮转化因子(mesenchymal epithelial transition factor, MET)和血红蛋白 α 1(hemoglobin alpha 1, HBA1)的表达变化与氧化应激密切相关^[9],且影响患者预后。此外,氧化应激诱导的 DNA 双链断裂可激活修复机制,如聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)通路,在肺腺癌等模型中该机制通过介导 DNA 损伤与细胞凋亡参与肿瘤抑制过程^[10]。研究表明,营养干预可减轻消化道肿瘤患者的 DNA 损伤程度,提示氧化应激所致的遗传物质损害具有一定可逆性,这为早期防治提供了理论依据^[11]。综上所述,氧化应激通过直接引起 DNA 损伤及基因突变推动消化道肿瘤的发生,其机制涉及关键 DNA 修复通路及信号转导网络的调控,具有重要的靶向治疗价值。

1.2 氧化应激调控肿瘤细胞增殖与凋亡平衡

ROS 在肿瘤细胞增殖与凋亡过程中呈现浓度依赖的双重调节作用。适宜浓度的 ROS 可通过激活细胞周期相关蛋白(如 Cyclin D1)及 p53、NF- κ B 和 MAPK 等信号通路促进肿瘤细胞增殖;而过高水平的 ROS 则会引起线粒体功能障碍、DNA 损伤及细胞凋亡。例如,姜黄素可通过调控例如,姜黄素可通过调控微小 RNA-155-5p(microRNA-155-5p, miR-155-5p)/肿瘤蛋白 p53 诱导型核蛋白 1(tumor protein p53 inducible nuclear protein 1, TP53INP1)轴诱导氧化应激,进而促进唾液腺肿瘤细胞凋亡^[12];在卵巢癌中,姜黄素也可通过诱导线粒体氧化应激引发细胞周期阻滞与凋亡^[13]。此外,ROS 通过影响 Bcl-2 相关 X 蛋白、B 细胞淋巴瘤-2 蛋白胱天蛋白酶家族蛋白活性影响凋亡进程,从而决定肿瘤细胞的命运。研究表明,ROS 的动态平衡对肿瘤发展具有关键影响,适度 ROS 促进细胞生长^[14],过量 ROS 则诱导凋亡。在消化道肿瘤中,ROS 还可引发内质网应激,激活未折叠蛋白应答(unfolded protein response, UPR)信号(如肌醇需求酶 1 α (inositol-requiring enzyme 1 α , IRE1 α)通路),帮助肿瘤细胞适应微环境压力,维持生存与增殖能力^[15]。由此可见,氧化应激通过精密调控多条信号通路,参与肿瘤细胞增殖与凋亡的平衡

调节,在肿瘤进展中发挥重要作用。值得注意的是,氧化应激的角色远不止于调控增殖与凋亡平衡。最新观点认为,ROS的水平与时空特异性是决定细胞死亡模式的“分子开关”^[16]。例如,极高水平的ROS可激活炎性小体,将经典的凋亡通路转向焦亡,释放大炎症因子和肿瘤相关抗原,从而激活抗肿瘤免疫^[17]。这提示,许多具有促ROS生成作用的中药单体(如姜黄素、槲皮素等),其抗肿瘤效应可能是通过动态调节“凋亡-焦亡”转换平衡来实现的。

1.3 氧化应激与肿瘤微环境的相互作用

氧化应激不仅直接作用于肿瘤细胞,还广泛参与肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的调控,影响肿瘤的侵袭与转移进程。ROS可改变肿瘤相关成纤维细胞、免疫细胞和血管内皮细胞的功能状态。例如,ROS通过激活核因子E2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor-2, Nrf2)-血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)通路,促进M2型肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)的极化,增强其抗氧化能力并加剧肿瘤的免疫抑制微环境^[18]。此外,氧化应激能够扰乱T细胞代谢,损害氧化磷酸化过程,从而限制其增殖与效应功能;而外源性抗氧化干预可恢复T细胞的自我更新及抗肿瘤活性^[19]。ROS还可介导慢性炎症反应,推动M2巨噬细胞极化及免疫检查点分子表达,进一步促进免疫逃逸并影响治疗效果^[20]。在结构层面,ROS诱导血管生成及细胞外基质重塑,为肿瘤侵袭转移提供条件^[9]。近年来,针对肿瘤微环境中氧化应激的干预策略不断涌现,如基于纳米酶催化放大细胞内ROS水平、利用金属有机框架材料实现ROS可控释放等,为增强抗肿瘤疗效提供了新思路^[21]。综上,氧化应激通过多细胞、多通路机制深刻塑造肿瘤微环境,促进免疫抑制及恶性进展,已成为具有重要潜力的治疗靶点。

2 中药单体成分抗氧化机制及其在消化道肿瘤中的应用

2.1 典型中药单体的抗氧化活性及作用靶点

黄酮类化合物如槲皮素和山柰酚具有显著的抗氧化活性,可通过直接清除自由基减轻ROS引起的细胞损伤,并激活Nrf2/抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)信号通路,从而上调多种抗氧化酶,如HO-1及还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)的表达,增强细胞抗氧化防御能力,保护细胞免受氧化应激损害^[22-23]。多酚类成分如白藜芦醇和儿茶素主要通过调控线粒体功能发挥抗氧化作用。该类成分可增强线粒体膜稳定性,抑制ROS的生成,并通过

调节呼吸链复合体活性及诱导线粒体自噬,进一步减轻氧化应激及相关炎症反应^[23-24]。生物碱类以黄连素为代表,能够抑制还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶活性,从而减少ROS产生,缓解氧化应激状态。研究表明,黄连素还可调控NF- κ B、MAPK等炎症相关信号通路,降低氧化损伤,并在诱导肿瘤细胞凋亡及抑制增殖方面表现出潜在抗肿瘤价值,为其应用于消化道肿瘤的防治提供依据^[25-26]。综上所述,黄酮类、多酚类及生物碱等中药单体通过清除自由基、激活抗氧化通路及调控细胞器功能等多靶点途径发挥抗氧化作用,在消化道肿瘤的化学预防及治疗中具有重要潜力^[22-23, 25]。

2.2 中药单体调控氧化应激相关信号通路

Nrf2/Kelch样ECH相关蛋白1(kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)通路是细胞抗氧化防御体系的核心调控途径。多种中药单体可促进Nrf2从细胞质向核内转位,增强其与ARE的结合能力,进而上调HO-1、NAD(P)H醌脱氢酶1(NAD(P)H quinone dehydrogenase 1 gene, NQO1)等抗氧化酶的表达,显著提升细胞抗氧化能力。例如,槲皮素、山柰酚等黄酮类成分通过激活Nrf2/Keap1通路有效减轻氧化损伤,维护组织细胞功能^[22]。

NF- κ B通路在炎症及免疫应答中起关键作用,氧化应激常通过激活该通路加剧炎症反应,促进肿瘤微环境恶化。黄连素、白藜芦醇等中药单体能够抑制氧化应激诱导的NF- κ B活化,从而缓解炎症状态,延缓肿瘤进展与转移过程^[25-26]。

MAPK信号通路参与细胞应激响应,调控增殖、分化与凋亡等重要生物学过程。中药单体通过调节细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38)等MAPK家族成员活性,影响细胞对氧化损伤的应答,进而诱导肿瘤细胞凋亡并抑制其增殖。研究表明,白藜芦醇可通过调控MAPK通路发挥抗氧化及抗肿瘤效应^[26]。

综上所述,中药单体经由干预Nrf2/Keap1、NF- κ B及MAPK等氧化应激相关信号通路,调节细胞氧化还原平衡与炎症状态,体现多靶点抗氧化及抗肿瘤作用,为消化道肿瘤的防治提供了潜在的多通路治疗策略^[27]。

2.3 中药单体在消化道肿瘤细胞模型中的抗肿瘤效果

大量体外实验表明,中药单体可有效降低肿瘤细

胞内 ROS 水平,从而抑制细胞增殖。例如,在胃癌和结直肠癌细胞中,槲皮素和白藜芦醇通过调控 PI3K/Akt 和 MAPK 信号通路,诱导细胞周期阻滞并促进凋亡,显著抑制肿瘤生长^[28-29]。黄连素则通过抑制 NADPH 氧化酶活性减少 ROS 生成,减轻氧化损伤并促进肿瘤细胞凋亡^[25]。动物实验进一步验证了上述成分的抗肿瘤效果,在小鼠移植瘤模型中,槲皮素和白藜芦醇经口服或腹腔注射给药可显著减缓肿瘤生

长,降低瘤体体积和重量,并改善肿瘤微环境,表现为炎症及氧化应激相关标志物表达下降^[28-29]。研究还表明,这些中药单体能够调节肿瘤微环境中的氧化还原状态,增强免疫细胞功能,从而抑制肿瘤转移^[30]。 综上,中药单体通过多机制协同作用,降低 ROS 水平、调控关键信号通路、诱导细胞周期阻滞与凋亡,显著抑制消化道肿瘤的增殖及转移进程,为其进一步开发为抗肿瘤药物提供了坚实的实验依据,见表 1 和图 1。

表 1 调控氧化应激防治消化道肿瘤的中药单体成分总结

Table 1 Regulation of oxidative stress by single components of traditional chinese medicine for the prevention and treatment of gastrointestinal tumors

类别	作用信号通路	名称	来源	防治机制	参考文献
黄酮类	Nrf2/Keap1	槲皮素、山柰酚	银杏叶、桑叶、菟丝子、沙棘、	激活该通路,促进 Nrf2 核转位,上调 HO-1、NQO1 等抗氧化酶表达,增强细胞抗氧化防御能力,减轻氧化应激损伤	[26]
生物碱类	NF-κB 通路	黄连素	车前草、罗布麻叶"	抑制氧化应激诱导的 NF-κB 活化,从而缓解炎症状态,延缓肿瘤进展与转移	[29-30]
多酚类	NF-κB 通路	白藜芦醇	黄连	抑制氧化应激诱导的 NF-κB 活化,从而缓解炎症状态,延缓肿瘤进展与转移	[29-30]
多酚类	MAPK 通路	白藜芦醇	虎杖、何首乌、决明子、桑白皮	调控 MAPK 家族成员活性,影响细胞对氧化损伤的应答,进而诱导肿瘤细胞凋亡并抑制其增殖	[30]
黄酮类	MAPK 通路	槲皮素	虎杖、何首乌、决明子、桑白皮	在胃癌和结直肠癌细胞中,通过调控这些通路,诱导细胞周期阻滞并促进凋亡,抑制肿瘤生长	[31-32]
多酚类	MAPK 通路	白藜芦醇	槐花、桑叶、侧柏叶、金银花	在胃癌和结直肠癌细胞中,通过调控这些通路,诱导细胞周期阻滞并促进凋亡,抑制肿瘤生长	[31-32]
黄酮类	PI3K/Akt 通路	槲皮素	虎杖、何首乌、决明子、桑白皮	在胃癌和结直肠癌细胞中,通过调控这些通路,诱导细胞周期阻滞并促进凋亡,抑制肿瘤生长	[31-32]
多酚类	PI3K/Akt 通路	白藜芦醇	槐花、桑叶、侧柏叶、金银花	在胃癌和结直肠癌细胞中,通过调控这些通路,诱导细胞周期阻滞并促进凋亡,抑制肿瘤生长	[31-32]
生物碱类	抑制 NADPH 氧化酶活性	黄连素	虎杖、何首乌、决明子、桑白皮	减少 ROS 的产生,缓解氧化应激状态,并进一步诱导肿瘤细胞凋亡及抑制增殖	[29]

Nrf2; Nuclear factor - erythroid 2 - related factor - 2; Keap1; Kelch - like ECH - associated protein 1; HO - 1; Heme oxygenase - 1; NQO1; NAD (P) H quinone dehydrogenase 1 gene; NF - κB; Nuclear factor kappa - B; MAPK; Mitogen - activated protein kinase; PI3K; Phosphatidylinositol 3 - kinase; Akt; Protein kinase B; NADPH; Reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; ROS; Reactive oxygen species.

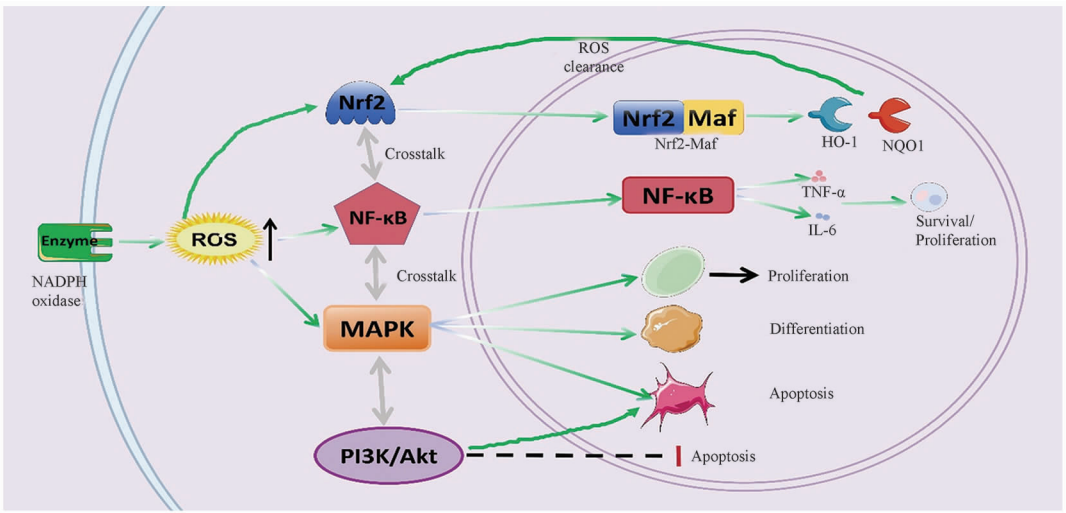


图 1 中药单体调控氧化应激相关信号通路的机制示意图

Figure 1 Schematic diagram of the mechanism by which single compounds in traditional Chinese medicine modulate oxidative stress - related signaling pathways

HO - 1; Heme oxygenase - 1; TNF - α; Tumor necrosis factor - alpha; IL - 6; Interleukin - 6.

3 中药单体调控氧化应激防治消化道肿瘤的临床研究及未来展望

3.1 临床研究现状及中药单体的安全性评价

近年来,中药单体及其复方制剂在消化道肿瘤辅助治疗中的应用日益广泛,在抗氧化和抗肿瘤方面展现出良好潜力。部分中药单体如黄连素、三七皂苷及丹参酮等,已通过多项基础与临床研究证实可调节氧化应激水平,从而抑制肿瘤细胞增殖、迁移并诱导凋亡。例如,黄连素通过调控 PI3K/Akt 信号通路显著抑制胰腺癌细胞增殖与迁移,并在动物模型中有效抑制肿瘤生长^[28]。复方制剂如附子理中汤联合西医方案治疗晚期胃癌,可降低肿瘤标志物及炎症因子水平,改善患者生活质量^[33]。在安全性方面,临床数据显示,中药单体总体耐受性良好,不良反应较少。多数研究强调其低毒副作用是临床应用的显著优势。例如,黄连素及其衍生物在临床使用中未发现明显肝肾毒性,并可缓解化疗所致的肝损伤^[31]。随着中药质量控制体系的不断完善,农药残留检测和活性成分定量分析进一步保障其安全性^[32,34]。然而,目前,相关临床研究仍存在样本量有限、多中心随机对照试验缺乏及长期安全性数据不足等问题。未来需开展大规模、高质量的临床试验,系统评估中药单体在消化道肿瘤治疗中的安全性与有效性,为其规范应用提供依据。

3.2 中药单体联合现代治疗策略的潜力

中药单体与化疗、放疗等现代治疗手段的联合应用,已成为提高消化道肿瘤疗效的重要策略。研究表明,中药单体可通过调节氧化应激水平减轻放化疗引起的药物不良反应,增强患者耐受性并改善生活质量。例如,四氢甲基吡嗪与紫杉醇联用在卵巢癌治疗中表现出协同抗肿瘤效应,可抑制肿瘤血管生成并促进细胞凋亡,同时降低化疗毒性^[35]。类似地,黄连素与化疗药物联用可通过调控 MAPK 及 NF- κ B 通路降低氧化应激水平,逆转肿瘤耐药性,提高治疗敏感性^[26]。此外,中药单体如苦楝素可通过调控 PD-1 (programmed cell death protein 1)/PD-L1 (programmed cell death 1 ligand 1)轴增强免疫检查点抑制剂的疗效,显示其在免疫联合治疗中的应用前景^[36]。这种多靶点、多通路的作用机制使中药单体在克服肿瘤耐药及减少治疗副作用方面具备显著潜力。

尽管中药单体在调控氧化应激防治消化道肿瘤方面已取得一定进展,仍面临诸多挑战。首先,需进一步阐明中药单体调控氧化应激的分子机制,尤其需关注其与肿瘤异质性的关系。鉴于不同患者及肿瘤

微环境中细胞异质性较高,单一中药单体的作用机制及疗效可能存在差异,需借助高通量组学及系统生物学方法,从基因、蛋白和代谢网络层面开展系统性研究。其次,开发高效、靶向性强的中药单体衍生物及纳米递送系统是提升临床应用效果的关键方向。纳米技术可改善中药单体的生物利用度、靶向性及药代动力学特性,并降低药物不良反应。例如,人血清白蛋白纳米粒载药系统可用于协同递送多种中药单体,显著增强抗炎与抗肿瘤活性^[37]。未来需进一步优化纳米递送平台,以推动中药单体的临床转化。此外,当前缺乏多中心、大样本临床试验,限制了中药单体疗效与安全性证据的强度。未来应加强多中心、多阶段临床研究,构建完善的临床评价体系,并结合生物标志物监测,科学评估中药单体在消化道肿瘤防治中的实际价值。综上所述,未来研究应致力于深入解析中药单体的作用机制、开发创新药物递送系统及推进高质量临床试验,从而推动中药单体在消化道肿瘤防治中的广泛应用,为患者提供更安全、有效的治疗策略。

4 小结与展望

氧化应激是消化道肿瘤发生与发展的关键驱动因素,其在肿瘤微环境中的复杂调控机制已成为防治研究的重要方向。调控氧化应激水平不仅可干预肿瘤细胞的增殖、凋亡及转移进程,还能够改善肿瘤免疫微环境,为消化道肿瘤防治提供新策略。中药单体作为天然药物资源的重要组成部分,凭借多靶点、多通路的作用特点,在调节氧化应激及抑制肿瘤生长方面显示出良好潜力。其通常具备较高的安全性和耐受性,为其成为抗肿瘤药物奠定了良好基础。中药单体的抗肿瘤效应通过多机制协同实现,包括调节细胞内氧化还原平衡、影响关键信号通路以及调控基因表达等。现有研究表明,不同中药单体在氧化应激调控中存在机制差异:部分侧重抗氧化以减轻损伤,另一部分则通过诱导适度氧化应激促进肿瘤细胞凋亡。这一现象反映出氧化应激在肿瘤微环境中的双重角色——既可能促进细胞存活,亦可在特定条件下触发死亡。因此,未来研究需重点关注氧化应激调控的时空特异性与剂量依赖性,以实现更为精准的干预。氧化应激作为消化道肿瘤发生与发展中的驱动因素,其在肿瘤微环境中的动态平衡与双重调控机制,已成为靶向治疗的重要突破口。调控氧化应激不仅可直接影响肿瘤细胞的命运,更可重塑免疫微环境,从而为消化道肿瘤的防治提供多维度策略。中药单体凭借多靶点、多通路的独特优势,在调节氧化应激与抑制肿瘤进展中展现出良好潜力。其天然来源特性与较

高的生物安全性,为抗肿瘤药物研发提供了有别于化学合成药物的新路径。现有研究揭示,中药单体通过调控氧化还原稳态、信号通路网络和表观遗传修饰等多层次机制,发挥抗肿瘤效应。值得注意的是,不同单体在氧化应激调控中呈现功能异质性:一部分通过增强抗氧化防御以维持细胞内稳态,另一部分则诱导活性氧积聚以触发凋亡。这种机制多样性不仅反映了氧化应激在肿瘤中的双向角色,也突显了中药治疗具有精准调控的潜力。未来研究需超越对单一凋亡机制的关注,深入探究中药单体在肿瘤微环境中如何精密“编码”细胞死亡模式。特别是其多靶点特性,可能通过调节 ROS 这一核心枢纽,在凋亡、焦亡、铁死亡等通路间进行“死亡开关转换”。例如,考察中药单体是否能在诱导初始凋亡后,通过激活消皮素 E (gasdermin E, GSDME) 或消皮素 D (gasdermin D, GSDMD) 引发免疫原性更强的焦亡,或通过抑制 GPX4 等关键节点转向铁死亡。这种“多模式的死亡结构”的调控视角,将为阐释中药复方“多成分-多靶点-多效应”特点提供新的机制层面解读,并为开发基于死亡模式转换的联合用药策略奠定理论基石。

现代分子生物学技术如多组学分析、成簇规律间隔短回文重复序列 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats, CRISPR)/CRISPR 相关蛋白 9 (CRISPR-associated protein 9, Cas9)/Cas9 基因编辑、单细胞测序和空间转录组等先进技术的应用,为系统解析中药单体调控氧化应激的分子网络提供了强大工具。这些技术有助于揭示药物作用的时空特异性与剂量依赖性,为靶标识别和机制研究提供强大支持。结合临床大数据与生物信息学分析,可加速中药单体从基础研究向临床应用的转化。然而,中药单体仍面临生物利用度低、靶向性不足和复杂机制解析等挑战。未来需进一步加强基础与临床研究的衔接,开展系统药代动力学与药效学评价,探索中药单体与靶向药物、免疫治疗等联合方案的协同效应。同时,应构建规范的临床评价体系,推进多中心、大样本的临床试验,为其安全性与有效性提供高级别证据。综上所述,中药单体在调控氧化应激及防治消化道肿瘤方面不仅具有重要的理论价值和实践意义,更展示出从“多靶点干预”向“精准调控”发展的转型潜力。通过深化机制研究、优化药物递送系统与加强临床转化,中药单体有望成为未来肿瘤治疗新模式的关键组成部分,为改善患者生存质量及预后提供新途径。

参考文献:

- [1] REN Z, RAJANI C, JIA W. The distinctive serum metabolomes of gastric, esophageal and colorectal cancers[J]. *Cancers (Basel)*, 2021,13(4): 720.
- [2] ABOELELLA N S, BRANDLE C, KIM T, et al. Oxidative stress in the tumor microenvironment and its relevance to cancer immunotherapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2021,13(5): 986.
- [3] MCMENAMIN Ú C, LIU P, KUNZMANN A T, et al. Circulating sex hormones are associated with gastric and colorectal cancers but not esophageal adenocarcinoma in the UK biobank[J]. *Am J Gastroenterol*, 2021,116(3): 522—529.
- [4] LIU J, MU Y, QI K, et al. Regulation of anti-tumour effects of paris polyphylla saponins via ROS: molecular mechanisms and therapeutic potentials[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1611911. 2025-07-02 [2025-12-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40672368/>.
- [5] TANG T, WANG X, WANG L, et al. Liquiritin inhibits H(2)O(2)-induced oxidative stress injury in H9c2 cells via the AMPK/SIRT1/NF-κB signaling pathway[J/OL]. *J Food Biochem*, 2022,46(10): e14351. 2022-08-05 [2025-12-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35929638/>.
- [6] LING Y, LIANG X, YAN K, et al. Bimetallic Ca/Zn nanoagonist remould the immunosuppressive hepatocellular carcinoma microenvironment following incomplete microwave ablation via pyroptosis and the STING signaling pathway[J/OL]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025,12(23): e2500670. 2025-01-02 [2025-12-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40305756/>.
- [7] FU X, ZHAO L, YIN W, et al. Redox-responsive self-targeting carrier-free nanotherapeutic agent with ROS storm for enhancing tumor oxidative stress[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2025,256 (Pt 2): 115069.
- [8] HOU L, GONG F, HAN Z, et al. H(X)V(2)O(5) nanocatalysts combined with ultrasound for triple amplification of oxidative stress to enhance cancer catalytic therapy[J/OL]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2022,61(39): e202208849. 2022-08-25 [2025-12-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35929496/>.
- [9] YU W, CHEN G, YAN J, et al. Single-cell sequencing analysis reveals gastric cancer microenvironment cells respond vastly different to oxidative stress[J]. *J Transl Med*, 2022,20(1): 250.
- [10] PÉREZ-PEIRÓ M, VALENTÍ-SERRA P, LEÓN-GONZÁLEZ B, et al. Attenuation of tumor burden in response to rucaparib in lung adenocarcinoma: The contribution of oxidative stress, apoptosis, and DNA damage[J]. *Int J Mol Sci*, 2023,24(3): 2580.
- [11] BERGHOLZ L M, GRIMMINGER P, DIKEOULIA E, et al. Pilot study on malnutrition and DNA damage in patients with newly diagnosed gastrointestinal tumors: Is DNA damage reversible by early individualized nutritional support? [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2020,29(4): 569—577.
- [12] 杜洪亮,何等旗,王佳俐,等. 姜黄素调控唾液腺肿瘤细胞增殖和凋亡的机制探讨[J]. *上海口腔医学*, 2022,31(05):483—490.
- [13] BAO Q, WANG Z, YANG T, et al. Curcumin induces mitochondrial dysfunction-associated oxidative DNA damage in ovarian cancer cells[J/OL]. *PLoS One*, 2025,20(3): e319846. 2025-03-31 [2025-12-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40305756/>.

- nlm.nih.gov/40163489/.
- [14] PAN Z, GE H, JIANG P, *et al.* Inhibiting cyclin – dependent kinase 13 – mediated nuclear ubiquitous casein kinase and cyclin – dependent kinase substrate 1 phosphorylation facilitates oxidative stress – induced apoptosis in melanoma[J]. *Mol Carcinog*, 2025, 64(12): 2000–2016.
- [15] SOUMYA V V, JISNA B, ANU D, *et al.* IRE1 α – mediated UPR activation in gastrointestinal cancers; Adaptive mechanisms and therapeutic potential [J]. *Drug Discov Today*, 2025, 30 (4): 104335.
- [16] GALLUZZI L, VITALE I, AARONSON S A, *et al.* Molecular mechanisms of cell death; Recommendations of the nomenclature committee on cell death 2018[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(3): 486–541.
- [17] ZHANG Y, LIU Y, HU B, *et al.* Hollow spiky MnOx nanocarriers amplify radiotherapy – induced pyroptosis for eliciting antitumor immunity[J]. *J Nanobiotechnology*. 2025, 24(1): 19.
- [18] ITO M, MIMURA K, NAKAJIMA S, *et al.* M2 tumor – associated macrophages resist to oxidative stress through heme oxygenase – 1 in the colorectal cancer tumor microenvironment[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(7): 2233–2244.
- [19] VARDHANA SA, HWEE MA, BERISA M, *et al.* Impaired mitochondrial oxidative phosphorylation limits the self – renewal of T cells exposed to persistent antigen[J]. *Nat Immunol*. 2020, 21(9): 1022–1033.
- [20] WANG Z, GUO W, ZHANG X, *et al.* Tumor microenvironment – associated oxidative stress impairs SIRT1 secretion to suppress anti – tumor immune response[J]. *Cell Rep*, 2025, 44(5): 115679.
- [21] LI B, YAO X, LI J, *et al.* A tumor microenvironment – activated metal – organic framework – based nanoplatfrom for amplified oxidative stress – induced enhanced chemotherapy [J]. *J Biol Chem*, 2023, 299(1): 102742.
- [22] CHEN Y, LI T, TAN P, *et al.* Kaempferol from penthorum chinense pursh attenuates hepatic ischemia/reperfusion injury by suppressing oxidative stress and inflammation through activation of the Nr2/HO – 1 signaling pathway [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 857015. 2022 – 04 – 01 [2025 – 12 – 14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35431932/>.
- [23] CHEN J, ZHANG K, YU X, *et al.* Flavonoids in metabolic disease; A narrative review of mechanisms and therapeutic potential [J]. *Phytother Res*, 2025, 39(11): 5365–5377.
- [24] LI W, LIU W, QIAN D, *et al.* Traditional Chinese medicine; An important source for discovering candidate agents against hepatic fibrosis[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 962525. 2022 – 08 – 23 [2025 – 12 – 14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36081936/>.
- [25] AI X, YU P, PENG L, *et al.* Berberine; A review of its pharmacokinetics properties and therapeutic potentials in diverse vascular diseases[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 762654. 2021 – 11 – 03 [2025 – 12 – 14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35370628/>.
- [26] ZHOU W, ASIF A, SITU C, *et al.* Multiple target and regulatory pathways of berberine [J/OL]. *Phytomedicine*, 2025, 146: 157030. 2025 – 07 – 11 [2025 – 12 – 14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40763599/>.
- [27] FAN X, XU J, GAO J, *et al.* Ferroptosis in pulmonary fibrosis: Pathogenesis and traditional Chinese medicine – driven therapeutic approaches[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2025, 13: 1598924. 2025 – 07 – 18 [2025 – 12 – 14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40756260/>.
- [28] LI N, YANG F, LIU D, *et al.* Scoparone inhibits pancreatic cancer through PI3K/Akt signaling pathway [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2021, 13(9): 1164–1183.
- [29] WANG X, WANG R, QIAO Y, *et al.* Progress on the efficacy and mechanism of action of panax ginseng monomer saponins treat toxicity[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1022266. 2022 – 09 – 19 [2025 – 12 – 14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36199681/>.
- [30] WANG M, ZHANG C, WANG Y, *et al.* Research progress of traditional chinese medicine monomer inhibiting metastatic colonization of ovarian cancer cells based on cell biology[J/OL]. *Integr Cancer Ther*, 2025, 24: 1583660089. 2025 – 06 – 01 [2025 – 12 – 14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40583851/>.
- [31] 朱露林, 张奇, 刘梦琴, 等. 中药及天然药物对甲氨蝶呤致肝损伤保护作用的研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(7): 1727–1737.
- [32] 王赵, 金红宇, 李耀磊, 等. 金银花配方颗粒中农药多残留筛查研究[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(15): 3287–3296.
- [33] ZHANG W, HU W, JI J, *et al.* Network pharmacology analysis and clinical efficacy study of Fuzi Lizhong Decoction combined with XELOX plus sintilimab in the treatment of advanced gastric cancer [J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2025, 104 (37): e44262. 2025 – 09 – 12 [2025 – 12 – 14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40958249/>.
- [34] LI Y, WEN R, YANG W, *et al.* Multimodal integrated strategy for the discovery and identification of antiplatelet aggregation Q – markers in Paris polyphylla var. yunnanensis [J/OL]. *Biomed Chromatogr*, 2024, 38(4): e5824. 2024 – 01 – 12 [2025 – 12 – 14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38214038/>.
- [35] ZOU L, LIU X, LI J, *et al.* Tetramethylpyrazine enhances the antitumor effect of paclitaxel by inhibiting angiogenesis and inducing apoptosis[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 707. 2019 – 06 – 25 [2025 – 12 – 14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31293426/>.
- [36] ZHENG H, WANG G, LIU M, *et al.* Traditional Chinese medicine inhibits PD – 1/PD – L1 axis to sensitize cancer immunotherapy; A literature review [J/OL]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1168226. 2023 – 06 – 16 [2025 – 12 – 14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37397393/>.
- [37] YAN F, LI H, ZHONG Z, *et al.* Co – Delivery of prednisolone and curcumin in human serum albumin nanoparticles for effective treatment of rheumatoid arthritis [J/OL]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 9113–9125. 2022 – 01 – 05 [2025 – 12 – 14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31819422/>.

(本文编辑:王珊 收稿日期:2025 – 12 – 18)