DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.11.034

芍药汤通过促进活性氧依赖性自噬以抑制结直肠癌发展和转移

张瑞航[1,2],单增卓嘎[1],米玛卓嘎[3],张曦文[4],席玉棚[4],张振华[4],王晓燕[1,2,3]
(1.西藏藏医药大学,西藏 拉萨 850000;2.中国中医科学院望京医院,北京 100102;
3.西藏自治区藏医院,西藏 拉萨 850000;4.中国中医科学院广安门医院,北京 100053)

摘要:目的 芍药汤(Shaoyao Decoction,SYD)有望成为结直肠癌治疗的候选药物,但其潜在机制和分子靶点仍有待探索。方法 建立小鼠结直肠癌移植瘤模型,30只小鼠分为3组,模型组(M组)、模型+芍药汤组(SYD组)和模型+芍药汤+活性氧(Reactive oxygen species,ROS)清除组(SNR组),每组10只。SYD组小鼠灌胃37 g/kg的芍药汤,SNR组腹腔注射ROS清除剂后给予等量的芍药汤,M组给予等量蒸馏水,连续给药21 d。观测小鼠体质量和肿瘤体积,荧光法检测肿瘤中ROS水平,蛋白质免疫印迹法检测自噬通路中的蛋白表达。结果 芍药汤可抑制小鼠结直肠癌移植瘤的生长,诱导肿瘤组织中ROS的积累,上调自噬基因1(Beclin-1)、微管相关蛋白1轻链3(Microtubule-associated protein 1 light chain 3,LC3)、免疫球蛋白重链结合蛋白(Binding immunoglobulin protein,BIP)、蛋白激酶R样内质网激酶(Protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase,PERK)和自噬相关蛋白5(Autophagy related 5,ATG5)的表达,并下调选择性自噬衔接蛋白62(Sequestosome 1,p62)和磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/雷帕霉素靶蛋白(Phosphatidylinositol 3-kinase/Protein kinase B/Mechanistic target of rapamycin,PI3K/AKT/mTOR)信号通路中蛋白的表达。结论 芍药汤通过促进活性氧的过度积累来诱导自噬,从而抑制结直肠癌移植瘤的生长。

关键词:芍药汤;结直肠癌;自噬
中图分类号:R289.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)11-0172-06

Shaoyao Decoction(芍药汤) Inhibits Development and Metastasis of Colorectal Cancer by Promoting ROS Dependent Autophagy

ZHANG Ruihang[1,2], SHAN Zengzhuoga[1], MIMA Zhuoga[3], ZHANG Xiwen[4], XI Yupeng[4], ZHANG Zhenhua[4], WANG Xiaoyan[1,2,3]
(1. Xizang University of Tibetan Medicine, Lhasa 850000, Xizang, China;
2. Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China;
3. Tibetan Hospital in Xizang Autonomous Region, Lhasa 850000, Xizang, China;
4. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

Abstract: *Objective* Shaoyao Decoction(芍药汤) is expected to be a candidate prescription for the treatment of colorectal cancer, but its underlying mechanism and molecular targets remain to be explored. *Methods* A mouse model of colorectal cancer transplantation was established, and 30 mice were divided into 3 groups: model group(M, $n=10$), model + Shaoyao Decoction group(SYD, $n=10$) and model + Shaoyao Decoction + ROS clearance group(SNR, $n=10$). The mice of the SYD group were given 37 g/kg Shaoyao Decoction by gavage, the mice of the SNR group were given an equal amount of Shaoyao Decoction after intraperitoneal injection of ROS clearance agent, and those of the M group were given the same amount of distilled water. The drug was administered continuously for 21 days. The body weight and tumor volume of mice were observed, ROS levels in tumors were detected by fluorescence method, and the protein expression in autophagy pathway was detected by western blot. *Results* Shaoyao Decoction inhibited the growth of transplanted colorectal cancer in mice, induced ROS accumulation in tumor tissues, up-regulated the expressions of Beclin-1, LC3, BIP, PERK and ATG5 proteins, down-regulated the expression of p62 protein, and inhibited the expressions of proteins in PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Conclusion* Shaoyao Decoction can induce autophagy by promoting excessive accumulation of reactive oxygen species, thus inhibiting the growth of colorectal cancer transplant tumors.

Keywords: Shaoyao Decoction(芍药汤); colorectal cancer; autophagy

基金项目:国家自然科学基金项目(82360962);中央级公益性科研院所基本科研业务费专项(ZZ14-YQ-019);西藏自治区自然科学基金重点项目(XZ202401ZR0074)

作者简介:张瑞航(1998-),女,河南新乡人,硕士在读,研究方向:中西医结合防治肿瘤疾病的临床与基础。
通讯作者:王晓燕(1986-),女,山东济南人,主任医师,硕士研究生导师,博士后,研究方向:中西医结合防治肿瘤疾病的临床与基础。E-mail:xiaoyansh2010@126.com。

结直肠癌是全球第三大常见癌症，仅次于肺癌和乳腺癌，并且是全球癌症相关死亡的第二大原因，仅次于肺癌，2022 年全球结直肠癌死亡病例数达 90.4 万[1-2]。目前，结直肠癌的治疗方法包括手术疗法、放疗法、化疗法、免疫治疗和靶向治疗等方法[3-6]，虽然治疗效果有所提高，并且治疗方法不断增多，但肿瘤的复发、转移和耐药性等问题仍然影响着结直肠癌的治疗效果[7]。结直肠癌发生和发展相关机制的探索以及分子靶标和生物标志物的筛选对结直肠癌的治疗至关重要[7]。中医药在结直肠癌的预防、治疗和预后中展现出了多靶点和多通路的作用特点[8]，不仅在癌症治疗中具有应用价值，还能逆转结直肠癌多药耐药性[9]。

芍药汤（Shaoyao Decoction，SYD）是中医经典方剂[10]，出自金代刘完素的《素问病机气宜保命集》[11]，现代临床应用主要集中在细菌性痢疾、肠易激综合征、溃疡性结肠炎、放射性肠损伤和结直肠癌等各种以腹痛、腹泻、里急后重、脓血便等症状为主的肠道相关疾病的治疗[12]。芍药汤可抑制结肠癌细胞的增殖并降低致癌相关蛋白的表达[13-14]，预防氧化应激诱导的结直肠癌细胞损伤[10,15]，增强结直肠癌术后辅助化疗患者机体免疫功能并减轻炎症反应和不良反应[16]。然而，芍药汤对抗结直肠癌的潜在机制和分子靶点仍有待明确。

活性氧（Reactive oxygen species，ROS）是细胞生命活动所必需的，参与调控多种信号通路[17]，ROS 水平和癌症之间的复杂相互联系本质上是基于 ROS 产生和清除之间的精确微调[18]。靶向 ROS 的抗癌策略可能有两种，一种是降低 ROS 水平，剥夺细胞所需养分来减少癌细胞的增殖和转化数量；另一种是基于癌细胞已经触发抗氧化系统，进一步增加 ROS，诱导癌细胞死亡[18]。ROS 诱导的自噬被认为是一种杀伤癌细胞的治疗方法[19]，并且芍药汤可调控 ROS 水平[10]。

本研究建立了小鼠结直肠癌移植瘤模型，使用荧光染色法和蛋白质免疫印迹法来评估肿瘤组织中 ROS 水平和自噬相关蛋白的表达情况，以探究芍药汤对抗结直肠癌的潜在机制和分子靶点。

1 材料方法

1.1 主要试剂 N－乙酰基－L－半胱氨酸（美国 Sigma－Aldrich，货号 616－91－1），ROS 检测试剂盒（南京建成生物工程研究所有限公司，货号 E004－1－1）。放射性免疫沉淀法（Radio immunoprecipitation assay buffer，RIPA）裂解液和双辛丁酸（Bicinchoninic acid，BCA）蛋白浓度测定试剂盒（上海碧云天生物技术有限公司，货号 P0013B 和 P0010）。增强化学发光（Enhanced chemiluminescence，ECL）发光液（北京普利莱基因技术有限公司，货号 P1050）。磷脂酰肌醇 3－激酶（Phosphatidylinositol 3－kinase antibody，PI3K）抗体（美国 CST，货号 4249T）；p62 抗体（爱博泰克生物科技有限公司，货号 A19700）；Beclin－1 和 Atg5 抗体（美国 Affinity Biosciences，货号 AF5128 和 DF6010）。蛋白激酶 B（Protein kinase B，AKT）、磷酸化蛋白激酶 B（Phosphorylated AKT，p－AKT）、雷帕霉素靶蛋白（Mechanistic target of rapamycin，mTOR）、磷酸化雷帕霉素靶蛋白（Phosphorylated Mechanistic Target of Rapamycin，p－mTOR）、LC3、BIP 和 PERK 抗体（武汉三鹰生物技术有限公司，货号 60203－2－Ig、66444－1－Ig、66888－1－Ig、67778－1－Ig、14600－1－AP、11587－1－AP 和 20582－1－AP）。β－肌动蛋白（Beta－actin，β－actin）抗体、过氧化物酶标记羊抗兔免疫球蛋白 G（Immunoglobulin G，IgG）和过氧化物酶标记羊抗小鼠 IgG（武汉博士德生物工程有限公司，货号 BM0627、BA1054 和 BA1051）。罗斯韦尔帕克纪念研究所－1640 培养基（Roswell park memorial institute－1640 medium，RPMI－1640）和胎牛血清［赛默飞世尔科技（中国）有限公司，货号 11875093 和 A5669701］。青霉素－链霉素溶液（上海碧云天生物技术有限公司，货号 C0222）。

1.2 实验动物 30 只雄性 C57BL/6 小鼠，6～8 周龄，体质量（20±2）g，购自北京维通利华实验动物科技有限公司，许可证编号为（SCXK2016－0002）。饲养环境温度为（22±4）℃，相对湿度为 50%±5%，光照为明暗交替 12/12 h，动物自由摄食和饮水。小鼠随机分为 3 组，结肠癌移植瘤模型组（M 组），结肠癌移植瘤模型＋芍药汤治疗组（SYD 组）和结肠癌移植瘤模型＋芍药汤治疗＋ROS 清除组（SNR 组），每组 10 只。所有实验方案均经中国中医科学院望京医院伦理委员会批准。

1.3 细胞培养 小鼠结肠癌细胞系 MC38（美国菌种保藏中心，货号 CRL－2638）。MC38 细胞培养使用含有 10% FBS 和 1% 青霉素－链霉素溶液的 RPMI－1640 培养基，在 37 ℃、5% CO_2 培养箱中培养。细胞生长至对数期，收集细胞并制备成细胞密度为 1×10^8 mL^{-1} 的细胞悬液。

1.4 芍药汤制备 芍药汤由 9 种常用的草药组成：槟榔、大黄、当归、甘草、芍药、木香、肉桂、黄连和黄芩。芍药汤原料药由中国中医科学院望京医院提供。将 9 种草药以 30∶15∶15∶6∶6∶6∶9∶15∶7.5（干重）的比例混合[15]。用 8 倍量的水煎煮药物 1.5 h，提取 2 次，过滤水煎液，得到液体提取物，通过真空干燥得到浸膏提取物。使用蒸馏水将芍药汤稀释为终浓度 3.7 g/mL 的溶液，－20 ℃储存备用。

1.5 造模给药 所有小鼠左前肢皮下注射细胞密度为 1×10^8 mL^{-1} 的结肠癌细胞悬液 100 μL。肿瘤细胞接种 7 d 后，SYD 组小鼠灌胃芍药汤，剂量为 37 g/kg[10]，2 次/d。SNR 组小鼠灌胃腹腔注射 N－乙酰基－L－半胱氨酸，剂量 150 mg/kg，1 次/d；间隔 3～5 h，灌胃芍药汤，剂量为 37 g/kg。M 组灌胃等量蒸馏水，2 次/d。连续给药 21 d。

1.6 ROS 检测 使用 ROS 检测试剂盒检测肿瘤组织中的 ROS 水平。根据试剂盒说明书操作，将肿瘤组织匀浆制备成单细胞悬液，每管加入 10 μL 的 ROS 荧光探针（DCFH－DA），在 37 ℃条件下孵育 30 min。在 1500 r/min 转速条件下离心 5 min，收集细胞。磷酸盐缓冲液洗涤 1 次后，使用多功能酶标仪（美国 PerkinElmer）在激发光 488 nm 和发射光 525 nm 处检测肿瘤组织中 ROS 水平。

1.7 蛋白质免疫印迹 取小鼠肿瘤组织匀浆后，加入含有苯甲基磺酰氟的 RIPA 裂解液裂解细胞获得组织中的总蛋白，并使用 BCA 蛋白浓度测定试剂盒对总蛋白进行定量。蛋白变性后经十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳分离、转膜和封闭后，加入一抗 PI3K（1∶1000）、AKT（1∶3000）、p－AKT（1∶3000）、mTOR（1∶5000）、p－mTOR（1∶3000）、LC3（1∶3000）、BIP（1∶3000）、PERK（1∶1000）、p62（1∶1000）、Beclin－1（1∶1000）、Atg5（1∶1000）、β－actin（1∶500），在 4 ℃条件下孵育 12 h。充分洗涤后，加入二抗（1∶10 000），室温条件下，摇床上孵育 2 h。充分洗涤后，加入化学发光液，显色曝光后，使用 Image J 软件进行定量分析。

1.8 统计学方法 使用 SPSS 20.0 软件进行统计分析，多组间使用单因素方差分析，两两比较使用 LSD 检验。计量数据资料以平均值±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，$P<0.05$ 计为差异有统计

学意义。

2 结果

2.1 *芍药汤抑制结肠癌移植瘤的生长* 给予芍药汤期间，模型组（M）、芍药汤治疗组（SYD）、芍药汤治疗 + ROS 清除组（SNR），各组小鼠体质量差异均无统计学意义（图 1）。本研究所用芍药汤浓度未见急性和长期毒性反应。

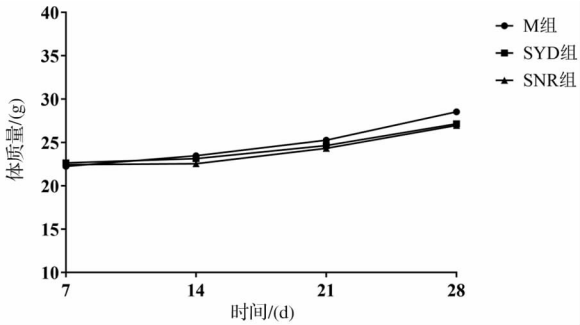
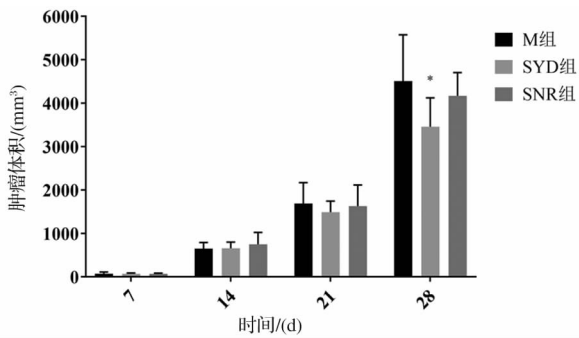


图 1 各组小鼠体质量变化

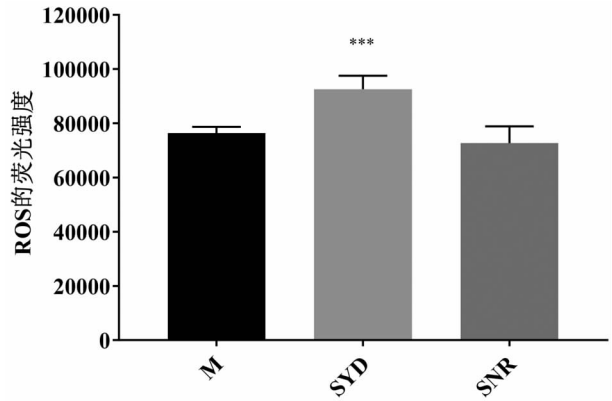
造模 7 d 后开始给予芍药汤，芍药汤干预 21 d 后，小鼠结直肠癌移植瘤体积显著低于模型组（图 2），这表明芍药汤可以抑制小鼠结直肠癌移植瘤的生长。然而，当 ROS 清除后，芍药汤抑制小鼠结直肠癌移植瘤生长的趋势被逆转（图 2）。



注：与模型组比较，$*P<0.05$。

图 2 造模后不同时间点小鼠结直肠癌移植瘤生长情况

2.2 *芍药汤诱导肿瘤组织中 ROS 的积累* 芍药汤干预后，小鼠结直肠癌移植瘤组织中 ROS 水平显著高于模型组（图 3），然而，当 ROS 清除后，芍药汤诱导肿瘤组织中 ROS 积累的趋势被逆转（图 3）。这表明芍药汤可以诱导肿瘤中 ROS 的积累。



注：与模型组比较，$***P<0.001$。

图 3 各组小鼠结直肠癌移植瘤组织中 ROS 水平

2.3 *芍药汤参与调控自噬通路中蛋白的表达* 芍药汤干预后，小鼠结直肠癌移植瘤组织中的 Beclin－1、LC3 Ⅱ、LC3 Ⅱ/LC3 Ⅰ、BIP、PERK 和 ATG5 蛋白的表达显著上调（图 4 和图 5），而 LC3 Ⅰ、p62、PI3K、AKT、p－AKT 和 p－mTOR 蛋白的表达显著下调（图 4 和图 5）。这表明芍药汤参与调控自噬相关蛋白的表达。值得注意的是，当 ROS 清除后，芍药汤诱导的蛋白表达差异被逆转（图 4 和图 5）。这表明芍药汤参与调控的是 ROS 依赖性自噬相关蛋白的表达。

由上述结果可知，芍药汤通过诱导肿瘤 ROS 的积累，激活自噬相关 Beclin－1、BIP、PERK 和 ATG5 蛋白的表达，促进 LC3 Ⅰ向 LC3 Ⅱ转化，并抑制 p62 蛋白的表达和 PI3K/AKT/mTOR 信号通路蛋白的表达（插页ⅩⅩⅩⅦ图 6）。这表明芍药汤可通过激活 ROS 依赖性蛋白的表达来调控肿瘤自噬而抑制肿瘤生长/转移。

3 讨论

芍药汤属于中药复方，药理复杂，可能通过多靶点和多途径发挥抗肿瘤作用[20－21]。本研究结果显示，芍药汤可以抑制小鼠结直肠癌移植瘤的生长。同时，我们发现芍药汤可诱导小鼠结直肠癌肿瘤组织中 ROS 积累，这表明芍药汤可诱导肿瘤的氧化应激。氧化应激增强可能触发内质网应激[22]，内质网应激可通过 PERK/Nrf2 途径来上调 LC3 和 Beclin－1 等蛋白的表达，从而增强内质网吞噬活性，诱导细胞损伤[23]。芍药汤可激活抗氧化信号通路核因子E－2－相关因子2（Nrf2）蛋

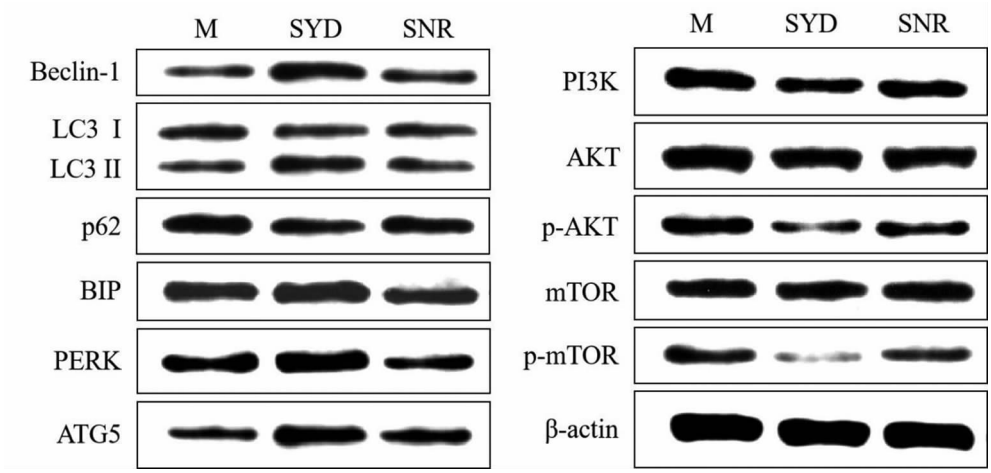
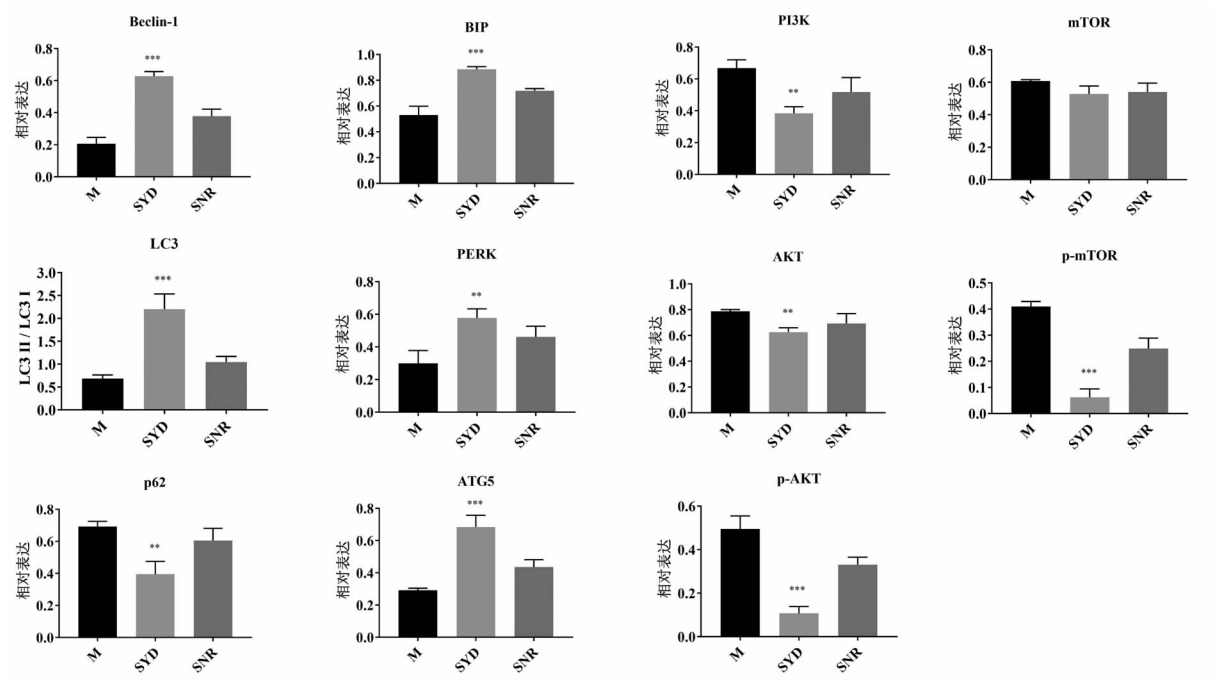


图 4 芍药汤参与调控的自噬通路中的蛋白表达



注：与模型组比较，＊＊$P<0.01$，＊＊＊$P<0.001$。

图 5 芍药汤参与调控的自噬通路中的蛋白表达定量情况

白[24]，通过 Keap1－Nrf2－ARE 信号通路来增强抗氧化能力和抑制炎症，从而有助于结直肠癌的预防和治疗[15]，并且可以通过抑制炎症和上皮－间质转化来改善结直肠癌小鼠的健康状况[25]。本研究结果显示，芍药汤的干预可上调小鼠结直肠癌移植瘤组织中 PERK、BIP、ATG5、LC3 和 Beclin－1 蛋白的表达，而下调 p62 蛋白的表达。这些蛋白均属于自噬相关蛋白[26－27]，并且当 ROS 被清除后，这些蛋白的表达会被逆转。由上述结果可知，芍药汤可通过诱导肿瘤的氧化应激，参与调控 ROS 依赖性自噬相关蛋白的表达。

ROS 可诱导自噬[28]，芍药汤的干预可诱导 ROS 的积累，调控自噬相关蛋白的表达，并且 ROS 清除可逆转自噬相关蛋白的表达。这表明芍药汤可激活肿瘤自噬，并且是以 ROS 依赖的方式激活自噬。自噬是一种涉及多靶点和多通路调控的细胞保守监视机制，其在抑制结直肠癌的发生发展方面具有潜在的应用价值[29]。自噬是一柄双刃剑，既可以在恶劣环境下维持肿瘤细胞活性，促进肿瘤发展；也可以通过隔离受损的细胞器来抑制肿瘤的发展，诱导肿瘤细胞出现自噬性死亡[29－30]。中医药可以通过诱导自噬来抑制结直肠癌细胞增殖和促进肿瘤自噬性死亡[29]。由此可知，芍药汤以 ROS 依赖的方式激活自噬，抑制了小鼠结直肠癌细胞的增殖。PI3K/AKT/mTOR 信号通路是经典的自噬通路，负调节自噬，通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的活化可以促进自噬[22,31]。本研究结果显示，PI3K/AKT/mTOR 信号通路中的蛋白表达下调，这表明芍药汤可通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路来调控肿瘤细胞的自噬。

综上所述，芍药汤可激活肿瘤 ROS 依赖性自噬，通过诱导肿瘤的氧化应激、调控 ROS 依赖性自噬相关蛋白的表达、抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路来调控肿瘤细胞的自噬，从而抑制结直肠癌细胞增殖、促进肿瘤自噬性死亡和抑制肿瘤生长及转移。芍药汤有望成为小鼠结直肠癌预防和辅助治疗的候选药物。

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] 黄理宾，黄秋实，杨烈. 全球及中国的结直肠癌流行病学特征及防治：2022《全球癌症统计报告》解读[J]. 中国普外基础与临床杂志，2024，31(5)：530－537.

[3] DEKKER E，TANIS P J，VLEUGELS J L A，et al. Colorectal cancer[J]. Lancet，2019，394(10207)：1467－1480.

[4] LEOWATTANA W，LEOWATTANA P，LEOWATTANA T. Systemic treatment for metastatic colorectal cancer[J]. World J Gastroenterol，2023，29(10)：1569－1588.

[5] 刘盛楠，刘瑞，范婷婷，等. 结直肠癌的诊断和治疗研究进展[J]. 山东医药，2017，57(40)：110－112.

[6] 黄庆，索彩霞，何凤，等. 结直肠癌的早期诊断策略和治疗进展[J]. 广州医药，2024，55(1)：1－8，53.

[7] 周林. LncRNA THOR 敲除小鼠模型的构建及其在雄性生殖和结直肠癌发生发展相关机制研究中的应用[D]. 长春：吉林大学，2022.

[8] 王琳，李华山，李嘉俊，等. 抗结直肠癌治疗中应用中医药的进展探讨[J]. 现代消化及介入诊疗，2020，25(9)：1262－1264.

[9] 杨丹，李敏，方明治. 从癌症中医治疗原则探讨中药逆转结直肠癌多药耐药性[J]. 实用中医内科杂志，2024，38(2)：141－143.

[10] 王晓燕，花宝金，李卫东. 芍药汤激活 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路抗氧化损伤的体外效应机制[J]. 中华中医药学刊，2020，38(12)：94－99.

[11] 卢晓宇，赵芳，阮家钊，等. 两种剂型芍药汤成分分析及对溃疡性结肠炎作用机制研究[J]. 浙江中医药大学学报，2023，47(11)：1255－1262.

[12] 李卓虹. 芍药汤调控 Dclk1/ATM 干预放射性肠损伤的效应与机制研究[D]. 成都：成都中医药大学，2022.

[13] 林小常. 芍药汤调控炎症因子改善 EMT 防治结肠炎相关癌的机制研究[D]. 广州：南方医科大学，2015.

DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.11.035

半夏泻心汤治疗慢性萎缩性胃炎的机制研究进展

王军丽[1],陈一斌[2]
(1.福建中医药大学,福建 福州 350000;2.福建中医药大学附属厦门中医院,福建 厦门 361000)

摘要:慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis,CAG)是消化系统的常见疾病,其发病率在各种胃病中居首位,临床以上腹饱胀、疼痛、泛酸及恶心呕吐等为主要表现,该病的发生与幽门螺杆菌(helicobacter pylori,Hp)感染、饮食和环境因素、自身免疫、胆汁反流等有关,其中以幽门螺杆菌感染者最多。目前西医治疗CAG以多药合用的对症治疗为主,虽能取得一定效果,但不良反应明显,长期使用容易产生耐药性。而中医药具有多组分、多靶点、多通道等优势,在CAG的预防和治疗中疗效显著。通过检索查阅CNKI、万方、PubMed等数据库相关文献,对半夏泻心汤治疗CAG理论基础和作用机制进行归纳与梳理,以期为半夏泻心汤在防治CAG中提供重要的参考和理论依据。

关键词:半夏泻心汤;慢性萎缩性胃炎;作用机制;综述
中图分类号:R289.5;R259.733.2 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)11-0176-06

Research Progress on Mechanism of Banxia Xiexin Decoction(半夏泻心汤) in Treatment of Chronic Atrophic Gastritis

WANG Junli[1],CHEN Yibin[2]
(1.Fujian University of Traditional Chinese Medicine,Fuzhou 350000,Fujian,China;
2.Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Fujian University of Chinese Medicine,Xiamen 361000,Fujian,China)

基金项目:国家中医药管理局吴耀南全国名老中医药专家传承工作室项目(国中医药人教函〔2022〕75号)
作者简介:王军丽(1999-),女,甘肃天水人,硕士在读,研究方向:脾胃病的中医临床治疗。
通讯作者:陈一斌(1972-),男,福建莆田人,主任医师,硕士研究生导师,学士,研究方向:脾胃病的中医临床治疗。E-mail:chenyb2004@163.com。

[14] 张芸,魏俊雯,徐若然,等. 中医药治疗炎症相关性结直肠癌研究进展[J]. 陕西中医药大学学报,2022,45(5):171-174.
[15] WANG X Y,SAUD S M,ZHANG X W,et al. Protective effect of Shaoyao Decoction against colorectal cancer via the Keap1-Nrf2-ARE signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol,2019,241:111981.
[16] 赖曼,李娟,李瑶,等. 芍药汤加减联合FOLFOX6方案、常规治疗对湿热蕴结型结直肠癌术后辅助化疗患者的临床疗效[J]. 中成药,2022,44(9):2834-2838.
[17] 杨大宁,刘金娟. ROS在肿瘤发生及抗肿瘤药物中的调控作用[J]. 中国细胞生物学学报,2021,43(5):1082-1089.
[18] PERILLO B,DI DONATO M,PEZONE A,et al. ROS in cancer therapy:the bright side of the moon[J]. Exp Mol Med,2020,52(2):192-203.
[19] SCHERZ-SHOUVAL R,ELAZAR Z. Regulation of autophagy by ROS:physiology and pathology[J]. Trends Biochem Sci,2011,36(1):30-38.
[20] 付溶川,周涛,赵学荣,等. 结直肠癌中信号通路的研究进展[J]. 承德医学院学报,2024,41(3):234-239.
[21] 郑烈,段盛蕾,戴彦成. 芍药汤介导不同信号通路治疗溃疡性结肠炎作用机制的研究进展[J]. 中华中医药学刊,2023,41(5):24-28.
[22] 王晓燕,张曦文,李卫东,等. 基于PI3K/AKT/mTOR信号通路探讨中医药通过活性氧介导的内质网应激调控细胞自噬和凋亡抑制结肠癌转移的研究概况[J]. 中华中医药学刊,2019,37(1):40-44.
[23] 周佳丽,姜虎,蒋丽娜. 内质网应激诱导内质网自噬的分子机制[J]. 中国生物化学与分子生物学报,2024,40(6):788-796.
[24] WANG X Y,SAUD S M,WANG F,et al. Protective effect of ShaoYao decoction on colitis-associated colorectal cancer by inducing Nrf2 signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol,2020,252:112600.
[25] LIN X C,YI Z Y,DIAO J X,et al. ShaoYao decoction ameliorates colitis-associated colorectal cancer by downregulating proinflammatory cytokines and promoting epithelial-mesenchymal transition[J]. J Transl Med,2014,12:105.
[26] ZHENG W,XIE W W,YIN D Y,et al. ATG5 and ATG7 induced autophagy interplays with UPR via PERK signaling[J]. Cell Commun Signal,2019,17(1):42.
[27] COTZOMI-ORTEGA I,AGUILAR-ALONSO P,REYES-LEYVA J,et al. Autophagy and its role in protein secretion:implications for cancer therapy[J]. Mediators Inflamm,2018,2018:4231591.
[28] HUANG Z Y,GAN S,ZHUANG X R,et al. Artesunate inhibits the cell growth in colorectal cancer by promoting ROS-dependent cell senescence and autophagy[J]. Cells,2022,11(16):2472.
[29] 郅强,张楠,冯光玲,等. 中医药通过调控自噬治疗结直肠癌的研究进展[J]. 中成药,2024,46(5):1583-1588.
[30] LI X H,HE S K,MA B Y. Autophagy and autophagy-related proteins in cancer[J]. Mol Cancer,2020,19(1):12.
[31] 徐经纬,郭克磊,孟庆良,等. 基于PI3K/AKT/mTOR信号轴探讨桂枝芍药知母汤干预类风湿关节炎大鼠自噬的作用机制[J]. 中国医院药学杂志,2024,44(13):1502-1507.

幽门螺杆菌非特异性耐药与中药抗耐药机制的研究进展

（正文见 131－135 页）

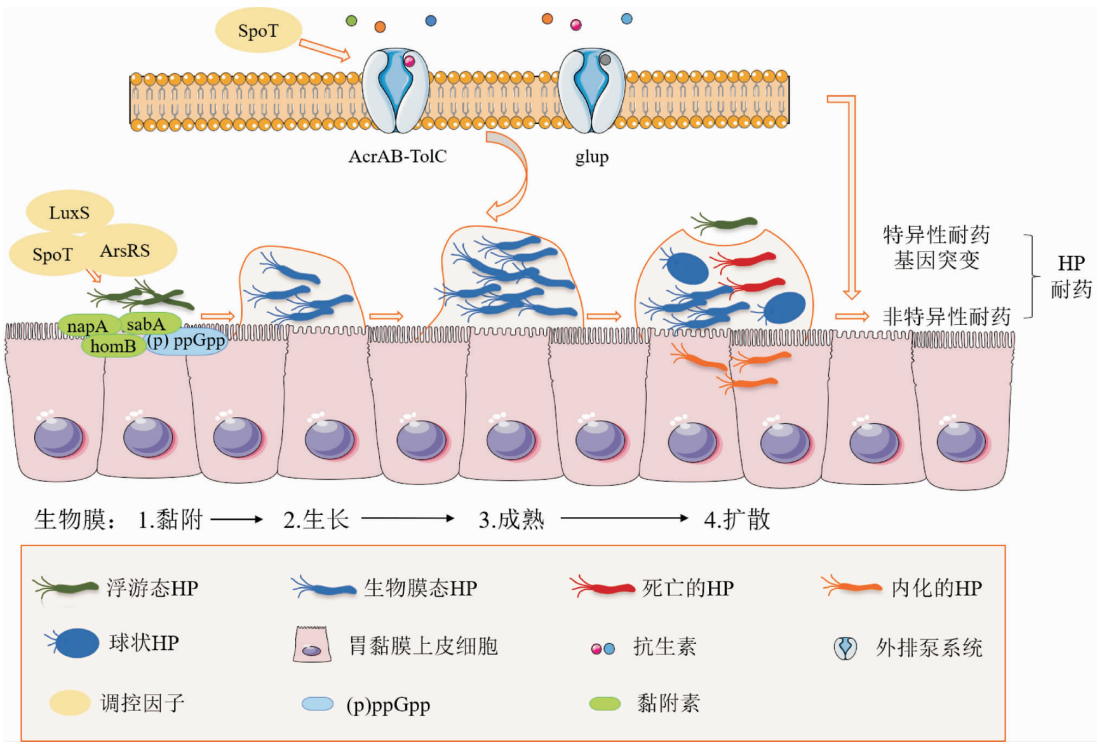


图 1　HP 非特异性耐药机制

芍药汤通过促进 ROS 依赖性自噬以抑制结直肠癌发展和转移

（正文见 172－176 页）

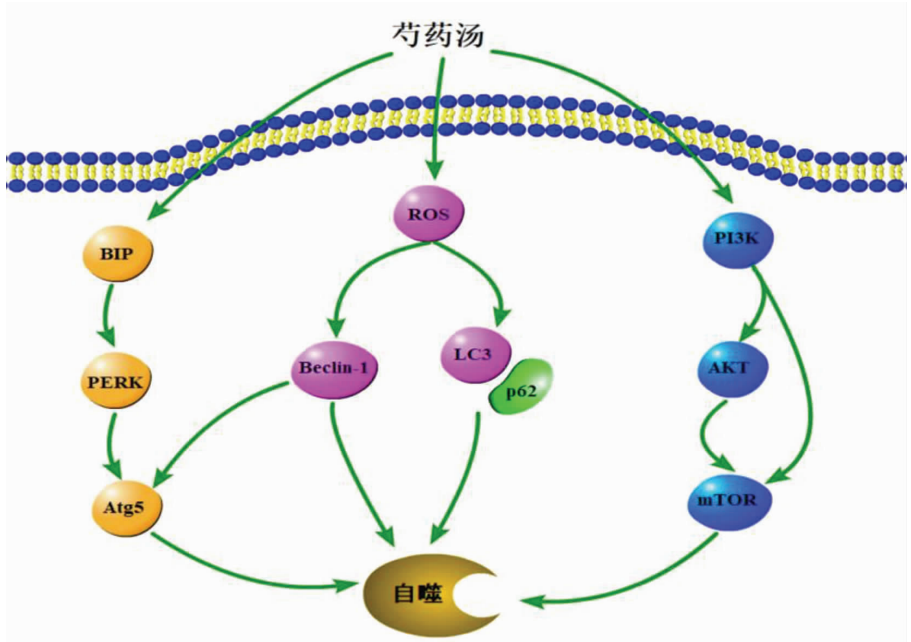


图 6　芍药汤参与调控的 ROS 依赖性自噬通路