DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.05.026

中药皂苷类成分抗结直肠癌作用机制研究进展

刘一帆[1],王成志[1],席作武[2]
(1.河南中医药大学,河南 郑州 450053;2. 河南中医药大学第二附属医院,河南省中医院,河南 郑州 450002)

摘要:结直肠癌(Colorectal cancer,CRC)的发病率和病死率呈显著上升趋势,现有的治疗手段虽在一定程度上可以遏制病情进展,但存在不良反应大、免疫抑制、生活质量降低以及耐药等问题,不能完全满足临床需要。中医药作为中华文明的杰出代表,与现代医学相互融合,并逐渐展现出新的生命力。中医药因其多层次、多靶点、多通路的优势在抗CRC中应用广泛,中药皂苷类活性成分近年来更是成为抗肿瘤研究的热点。大量研究表明,人参皂苷、重楼皂苷、白头翁皂苷等中药皂苷类成分通过调控Notch-Hes1、Hippo、STAT6等信号通路,抑制CRC细胞增殖和迁移侵袭、抑制上皮间质转化、诱导细胞凋亡自噬、调控能量代谢、改善巨噬细胞极化、调节肠道菌群等,来发挥显著的抗CRC作用。基于此,总结了近年来中药皂苷类成分干预CRC的作用机制及药理活性,以期为CRC在药物治疗研究和临床新药研发上提供新的思路,同时也为后续更深入的机制研究提供参考和借鉴。

关键词:中药皂苷类成分;结直肠癌;机制研究
中图分类号:R273.53 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)05-0138-07

Research Progress on Mechanism of Chinese Herbal Saponins Inhibiting Colorectal Cancer

LIU Yifan[1],WANG Chengzhi[1],XI Zuowu[2]
(1. Henan University of Chinese Medicine,Zhengzhou 450053,Henan,China;
2. The Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine,
Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine,Zhengzhou 450002,Henan,China)

Abstract:The incidence and mortality of colorectal cancer(CRC) are on the rise. Although the existing therapeutic means can curb the progression of the disease to a certain extent,there are problems such as large adverse reactions,immunosuppression,reduced quality of life and drug resistance,which can not fully meet the clinical needs. As an outstanding representative of Chinese civilization,traditional Chinese medicine has integrated with modern medicine and gradually shown new vitality. Traditional Chinese medicine(TCM) has been widely used in anti-CRC because of its multi-level,multi-target and multi-pathway advantages,and the active components of TCM saponins have become the focus of anti-tumor research in recent years. A large number of studies have shown that Chinese herbal saponins,such as ginsenosides,polyphyllin and anemoside,can inhibit CRC by regulating signaling pathways including Notch-Hes1,Hippo and STAT6,inhibiting CRC cell proliferation,migration,invasion and epithelial mesenchymal transformation,inducing apoptosis and autophagy,regulating energy metabolism,improving macrophage polarization and regulating intestinal guts. Based on this,this paper mainly summarized the mechanism of action and pharmacological activity of Chinese pharmaceutical saponins in the intervention of CRC in recent years,in order to provide a new idea for the drug therapy research and clinical new drug development of CRC,and also provide reference for further mechanism research.

Keywords:Chinese herbal saponins;colorectal cancer;mechanism research

结直肠癌(Colorectal cancer,CRC)作为最常见的消化道肿瘤,其发病率和病死率逐年上升,预计到2040年,CRC的全球新发病例和死亡病例将达到320万和160万[1-2],成为人类健康福祉的重大威胁。目前CRC的治疗方式众多,但胃肠道等不良反应大、转移率高、免疫抑制、化疗耐药等问题严重影响患者的依从性和治疗的持续性,探索新的治疗方式、研发新的靶向药物成为当前亟待解决的问题。中医药在历史发展进程中,兼容并蓄、创新开放,与现代科学技术有机结合,愈发凸显其减毒增效、降低转移、逆转耐药等优势[3],成为当今学者药物研发的重点和焦点。皂苷类作为中药活性成分的重要组成部分,具有广泛的抗癌活性[4],成为生物医药领域CRC抗癌药物研发最具希望的候选者之一。本研究系统总结了中药皂苷类活

基金项目:国家中医药管理局张仲景传承与创新专项(GZY-KJS-2022-041);河南中医药学科领军人才项目(豫卫中医函〔2021〕8号);河南省重点研发与推广专项(科技攻关)项目(232102310280,262102311240);河南省中医药科学研究专项(2023ZY2103,2021JDZX2003)
作者简介:刘一帆(1998-),女,河南平顶山人,博士在读,研究方向:中医药防治肛肠疾病。
通讯作者:席作武(1964-),男,河南商丘人,教授、主任医师,博士研究生导师,硕士,研究方向:中医药防治肛肠疾病。E-mail:xizuowu@126.com。

性成分通过调控 CRC 细胞增殖、自噬、凋亡、上皮间质转化、能量代谢、肠道菌群等途径发挥抗 CRC 的生物活性，以期为进一步开展中医防治 CRC 的研究提供参考。

1 中医药治疗结直肠癌

中医将结直肠癌归为“积聚”“肠覃”“锁肛痔”等范畴，认为与素体虚弱、外邪入侵、饮食不洁、情志不畅等因素密切相关。《黄帝内经》中认为“肠覃”乃“寒气客于肠外，与卫气相搏，气不得荣，因有所系，癖而内著，恶气乃起，瘕肉乃生”。“正气存内，邪不可干”，本病以本虚为主，邪毒聚结于内而发病，国医大师周仲瑛提出本病为本虚标实，以脾气亏虚为本，湿热瘀毒为标，“湿热瘀毒、脾气亏虚”是结直肠癌的核心病机[5]，并据此提出清热化湿、祛瘀消癥、抗癌解毒、健脾益气等治法。王俊壹等[6]基于周老的癌毒理论提出清热解毒法和解毒攻毒法治疗恶性肿瘤。国医大师裘沛然从调整人体脏腑气血阴阳出发，以“扶正”理论为指导，注重扶助胃气，为癌症晚期患者挽留一息生机[7]。国医大师朱良春指出肿瘤的发生以内因为基础，强调扶正是关键，扶正消癥法应贯穿治疗始终[8-9]。国医大师孙光荣教授提出中和理论治疗恶性肿瘤，以调阴阳、和气血[10]。朴炳奎教授主张运用“和其不和”理论，以脾胃为主，徐徐图之，小方和缓[11]。中医药在历史长河中不断创新发展，以其减毒增效、不良反应少、抗耐药性强、价格低廉等优势在 CRC 治疗中发挥着重要作用。近年来，越来越多的研究将 CRC 潜在药物的研发方向指向中药皂苷类活性成分，并通过探索多种病理机制展示其优越的抗癌活性。

2 中药皂苷类成分治疗结直肠癌

皂苷类化合物主要分三萜皂苷和螺旋甾烷两类，广泛存在于人参、重楼、白头翁等中草药中。研究表明皂苷类化合物可通过调节免疫细胞、肠道菌群、诱导自噬凋亡等发挥抗肿瘤作用[12-13]，且提取简便、靶点多、不良反应少、可与其他机制协同增效的特点更使其受到广泛关注。本文对中药皂苷类成分通过抑制细胞增殖迁移侵袭、抑制上皮间质转化、诱导细胞凋亡和自噬、调控能量代谢、改善巨噬细胞极化、调节肠道菌群等机制发挥抗 CRC 特性作一综述，以期为抗 CRC 机制研究和新药研发提供思路和参考。总结见插页XXXV图 1、表 1。

2.1 抑制 CRC 增殖、迁移和侵袭 细胞周期是一个参与细胞生长、遗传物质复制和细胞分裂的高度调控的过程，由 G1、S、G2 和 M 4 个阶段构成[14]。细胞周期蛋白依赖激酶（Cyclin-dependent kinases，CDKs）和细胞周期蛋白（Cyclins）是整个细胞周期调控机制中的核心分子，细胞周期的异常活动是肿瘤发

表 1 中药皂苷类成分抗结直肠癌作用机制

药理作用	中药皂苷类成分	来源	细胞/动物模型	作用机制	参考文献
抑制 CRC 增殖、迁移和侵袭	七叶皂苷	娑罗子	HCT116 细胞	SRC/BTK/TRIO 信号通路↓；细胞迁移和侵袭↓	[17]
	人参皂苷 Rh1	人参	SW480 细胞	MMP-9↓；迁移距离比、穿膜数↓	[18]
	人参皂苷 Rg3	人参	LOVO 细胞	E-cadherin↑；细胞增殖率↓，穿膜细胞数↓	[19]
	芍药苷	芍药	SW480 细胞	beclin1↑，Bcl-2↓；增殖、迁移、侵袭↓	[20]
	人参皂苷 CK	人参	SW480 细胞	G0/G1 期细胞比例↑，S 期、G2/M 期细胞比例↓；ROS↑，MMP↓；细胞增殖↓	[21]
	薯蓣皂苷	薯蓣	HT-29 细胞	迁移率↓，穿膜数↓，细胞增殖迁移↓	[22]
抑制 CRC 上皮间质转化	柴胡皂苷 D	柴胡	SW480 细胞	E-cadherin↑，N-cadherin、Vimentin↓	[26]
	重楼皂苷Ⅰ	重楼	HCT116 细胞	FOXQ1↓，E-cadherin↑，Vimentin↓	[27]
	20(s)-人参皂苷 Rh2	人参	SW480、CoLo205 细胞	Smad-3、Snail-1、Twist-1↓，E-cadherin↑，N-cadherin、Vimentin↓	[28]
	人参皂苷 Rg3	人参	雄性 BALB/c 裸鼠，HCT15、SW48 细胞	NICD、Hes1↓，Notch-Hes1 信号通路↓；E-cadherin↑，vimentin、snail↑	[29]
诱导 CRC 细胞凋亡	重楼皂苷Ⅰ	重楼	HCT116 细胞	Bax、cleaved Caspase-3↑，Bcl-2↓	[36]
	薇莫皂苷元	知母	HT-29 细胞	Caspase-3、Caspase-9↓	[37]
	人参皂苷 Rg3	人参	CT26 细胞	P-JNK↑，BAX↑、BCL-2↓	[38]
	蒺藜皂苷	蒺藜	HCT116 细胞	靶向调控 lncRNA AGAP2-AS1/miR-646，Bcl-2↓，p21、Bax↑	[39]
诱导 CRC 细胞自噬	重楼皂苷Ⅰ	重楼	RKO、HRT18 细胞	Hippo 信号通路↑，抑制 YAP 的活性，LC3-Ⅱ↑	[43]
	重楼皂苷 A	重楼	RKO、HRT18 细胞	LC3-Ⅱ↑	[44]
	柴胡皂苷 D	柴胡	SW480 细胞	LC3A/B Ⅰ、p62↓，LC3A/B Ⅱ、LC3A/B Ⅱ/Ⅰ↑，自噬溶酶体数量↑	[45]
调节 CRC 能量代谢紊乱	α-常春藤皂苷	无患子	DLD-1、Caco-2、Lovo、SW480、HT-29 细胞	mTORC1/c-myc 信号通路↑，SLC7A5↑，还原型谷胱甘肽↑	[50]
	白头翁皂苷	白头翁	SW480 细胞	葡萄糖↓，乳酸、ATP↓；HK-Ⅱ、PKM2、GLUT1↓，抑制糖酵解	[51]
			SW480 细胞	GLUT1、HK2、LDHA、MCT4、MCT1、HIF-1α、c-Myc↓，抑制糖酵解	[52]
改善 CRC 巨噬细胞极化	白头翁皂苷 A3	白头翁	SW480 细胞	STAT6 信号通路↓，CD206、IL-10、CCL22、CCL18↓	[57]
	薯蓣皂苷	薯蓣	C57BL/6 小鼠	MDSCs 数量↓，iNOS↑、Arg1↓，M1/M2 比例↑	[58]
调节 CRC 肠道菌群	人参皂苷 Rb3 和人参皂苷 Rd	人参	ApcMin/+小鼠	Bifidobacterium spp.、Lactobacillus spp.、Bacteroides acidifaciens、B. xylanisolvens↑，Dysgonomonas spp.、Helicobacter spp.↓	[62]
	人参皂苷化合物 K	人参	Balb/c 小鼠，HCT-116、HT-29、LOVO 细胞	Akkermansia muciniphila↑	[63]

生的驱动力,并与增殖相关[15]。基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinase,MMP)是体内一类重要的酶,通过细胞外基质(Extracellular matrix,ECM)发挥作用,参与CRC的细胞增殖、迁移和侵袭,并通过调节免疫细胞的分化和免疫活性、巨噬细胞的募集和中性粒细胞的募集来影响免疫系统[16]。

七叶皂苷、人参皂苷Rh1、Rg3、CK、芍药苷、薯蓣皂苷等可通过抑制CRC细胞增殖、迁移和侵袭,发挥抗肿瘤活性。七叶皂苷可降低肉瘤病毒蛋白(Sarcoma virus oncogene c-src,SRC)、布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase,BTK)、鸟苷酸转化因子(Triple functional domain PTPRF interacting,TRIO)的表达水平,抑制SRC/BTK/TRIO信号通路,并降低HCT116细胞存活率,抑制其迁移和侵袭,展现出良好的抗CRC活性[17]。人参皂苷Rh1可降低MMP-9蛋白的表达量,并可降低PMA处理的SW480细胞的迁移距离比和穿过基底胶的数量,进而抑制SW480细胞迁移和侵袭[18]。人参皂苷Rg3可显著升高E-钙黏蛋白(E-cadherin)的表达,并可抑制LOVO细胞的增殖能力,降低穿膜细胞数,进而抑制肿瘤细胞增殖和迁移[19]。芍药苷(paeoniflorin,PF)呈剂量依赖性抑制SW480细胞增殖,并可降低SW480细胞迁移数和侵袭数,进而抑制其迁移和侵袭[20]。人参皂苷CK可升高G0/G1期细胞比例,降低S期、G2/M期细胞比例,抑制SW480细胞有丝分裂,进而阻滞细胞周期,抑制SW480细胞增殖[21]。薯蓣皂苷可降低CXCR7的表达,降低迁移率,减少穿膜数,抑制HT-29细胞的迁移和侵袭;此外,薯蓣皂苷还可通过抑制耐药基因MDR1的表达,逆转HT-29/L-OHP细胞的奥沙利铂耐药[22]。

2.2 抑制CRC上皮间质转化 上皮间质转化(Epithelial-mesenchymal transition,EMT)是指细胞失去极性,细胞间连接(包括紧密连接、黏附连接、缝隙连接和桥粒)断裂,基底膜的完整性被破坏,细胞由静止的上皮细胞向可移动的间充质细胞转化的过程[23]。间质细胞的细胞间黏附能力下降,运动能力增强,还可促进肿瘤细胞的侵袭和转移[24]。E-cadherin的减少和波形蛋白(vimentin)的增加可以被认为是EMT发生的标志。E-cadherin是一种跨膜糖蛋白,其胞外区可介导与邻近细胞的黏附。Vimentin作为间质细胞中的一种细胞骨架蛋白,仅出现在肿瘤间质中,而在正常上皮细胞中不表达[25]。因此,作为影响肿瘤细胞生物学特性的重要因素,EMT标志物可作为CRC的预后预测指标和潜在治疗靶点[23]。

柴胡皂苷D、重楼皂苷Ⅰ、20(s)-人参皂苷Rh2(SGRh2)、人参皂苷Rg3等皂苷类成分可通过升高E-cadherin的表达,降低N-cadherin、vimentin、snail等蛋白的表达,抑制EMT。柴胡皂苷D(Saikosaponin-D,SSD)可升高E-cadherin的表达,降低N-cadherin和Vimentin的表达,抑制EMT,并能抑制细胞干性,共同抑制SW480细胞增殖、迁移和侵袭[26]。重楼皂苷Ⅰ(polyphyllin Ⅰ,PPⅠ)可通过抑制转录因子FOXQ1的表达,升高E-cadherin的表达,降低Vimentin的表达,进而抑制HCT116细胞的EMT[27]。20(s)-人参皂苷Rh2(SGRh2)通过下调Smad-3、Snail-1、Twist-1的表达,进而提高E-cadherin的表达,降低N-cadherin和Vimentin的表达,抑制SW480和CoLo205细胞EMT[28]。人参皂苷Rg3(Ginsenoside Rg3,Rg3)可通过降低神经原性基因Notch同源蛋白1(Neurogenic gene notch homologous protein 1,Notch1),Notch2和Notch3受体的表达,进而降低NICD和Hes1蛋白的表达,抑制Notch-Hes1信号通路,并上调E-cadherin蛋白的表达,下调vimentin、snail蛋白的表达,最终抑制HCT15、SW48细胞的EMT,并抑制其增殖和迁移;进一步的研究指出,Rg3还可逆转IL-6诱导的EMT和Notch-Hes1信号通路的激活[29]。

2.3 诱导CRC细胞凋亡 细胞凋亡作为程序性死亡的一种,是胚胎发育和衰老过程中受到多种刺激所必需的,是控制细胞数量的稳态机制,也是机体抵抗免疫反应和清除受损细胞的重要防御机制[30]。正常情况下,细胞凋亡是胚胎发育和衰老过程中必需的,作为一种稳态机制来控制细胞数量[31]。细胞凋亡可分为内源性和外源性两种途径。内源性途径发生在线粒体内,可由各种刺激触发,如毒素、缺氧、生长因子和病毒感染[32],而后者涉及TNF基因超家族,由死亡受体介导。内在途径由促凋亡B淋巴细胞瘤-2基因(B-cell lymphoma-2,Bcl-2)家族成员调控,促进线粒体外膜透化和细胞色素c(Cyt. c)的释放。Cyt. c在细胞质中与Apaf-1和dATP形成复合物,称为凋亡小体,从而激活胱天蛋白酶原-9(Caspase-9)[33]。在外源性途径中,含有死亡结构域(Death domains,DD)的死亡受体识别特定的配体并激活Caspase-8的募集和活化,导致死亡诱导信号复合体(Death-inducing signaling complex,DISC)的形成。Caspase-8随后激活执行Caspase或诱导内源性途径。这两条通路的交汇点是钙蛋白酶Ⅰ和Caspase-7的激活,它们进行蛋白水解切割并进一步激活下游靶标[34]。CRC中细胞凋亡呈现双重作用,一方面限制肿瘤细胞无限制地增殖,另一方面过度凋亡可导致治疗抵抗[35]。

重楼皂苷Ⅰ、薯蓣皂苷元、人参皂苷Rg3、蒺藜皂苷等可上调Bax、Caspase-3、Caspase-9蛋白的表达,下调Bcl-2,诱导CRC细胞凋亡。重楼皂苷Ⅰ可升高Bax、cleaved Caspase-3蛋白的表达,降低Bcl-2蛋白的表达,进而诱导HCT116细胞凋亡,并抑制其生长[36]。薯蓣皂苷元(Sarsasapogenin,SAR)显著上调Caspase-3、Caspase-9蛋白的表达水平,诱导HT-29细胞凋亡自噬[37]。人参皂苷Rg3可提高P-JNK(C-Jun N-terminal kinase,JNK)的表达,激活内质网,并升高Bax的表达,抑制Bcl-2的表达,最终诱导CT26细胞凋亡[38]。蒺藜皂苷通过下调lncRNA AGAP2-AS1的表达,上调miR-646的表达,靶向调控lncRNA AGAP2-AS1/miR-646,升高p21、Bax的表达,降低Bcl-2的表达,促进HCT116细胞凋亡,进而抑制SW480细胞增殖[39]。

2.4 诱导CRC细胞自噬 自噬(autophagy)是细胞降解,回收蛋白质和细胞器以维持细胞内稳态的过程[40]。自噬诱导自噬相关基因(autophagy-related genes,Atg)募集到特定的亚细胞位置,并成核形成杯状结构的隔离膜,称为自噬泡。隔离膜的逐渐伸长导致自噬泡在细胞质的周围膨胀成球形,并最终封闭成双层膜结构的囊泡,称为自噬体,从而将吞噬的胞质物质捕获为自噬货物。在清除大部分Atg并沿微管运送至溶酶体后,自噬体外膜与溶酶体膜融合形成自噬溶酶体。这种融合导致单膜自噬体释放到溶酶体腔中,随后自噬体连同其货物一起被自噬溶酶体水解环境降解[41]。自噬在多种疾病中发挥双重作用。通常情况下,自噬在细胞中发挥保护作用,但自噬机制的破坏或自噬流的过度通常会导致细胞死亡。例如,在肿瘤发生的早期阶段,自噬通过参与质量控制系统和氧化应激反应等过

程,帮助维持基因组完整性并抑制组织损伤和炎症,从而发挥肿瘤抑制作用;然而,在肿瘤发展的晚期,自噬为癌细胞提供营养,促进其免疫逃逸(通过促进癌细胞表面 MHC-Ⅰ的降解)[42]。SQSTM1/p62 作为一种自噬受体,参与自噬体形成过程的优化,已被用作自噬通量的指标。据评估,SQSTM1/p62 作为一种肿瘤致癌基因,经常被异常上调,并参与 CRC 的恶性发展[35]。

重楼皂苷Ⅰ、重楼皂苷 A、柴胡皂苷 D 等可通过 Hippo、腺苷酸激活蛋白激酶(AMP-Activated Protein Kinase,AMPK)/雷帕霉素靶蛋白(Mammalian target of rapamycin,mTOR)信号通路,提高 LC3-Ⅱ的表达,并促进自噬体和自噬流的产生,进而诱导细胞自噬。重楼皂苷Ⅰ(polyphyllin Ⅰ,PPI)通过激活 Hippo 信号通路抑制 YAP 的活性,显著提高 LC3-Ⅱ的表达,并促进自噬体的形成,诱导 RKO、HRT18 细胞自噬[43]。重楼皂苷 A(polyphyllin A,PPA)可通过提高 p-AMPK 的表达,降低 p-mTOR 的表达,激活 AMPK/m TOR 信号通路,并增加 LC3-Ⅱ的表达,诱导 RKO、HRT18 细胞自噬[44]。柴胡皂苷 D(saikosaponin-D,SSD)可降低 LC3A/BⅠ、p62 的表达,提高 LC3A/BⅡ的表达及 LC3A/BⅡ/Ⅰ的比值,进而提高自噬溶酶体的数量,并通过 LC3 翻转实验证实了自噬流的产生,最终诱导 SW480 细胞自噬,并抑制其增殖[45]。

2.5 调节 CRC 能量代谢 细胞新陈代谢重构是一个由癌基因和肿瘤抑制因子控制的活跃过程,是大多数癌细胞的基本特征,它为癌细胞提供能量、还原当量和生物合成前体[46]。大多数核心代谢途径,包括葡萄糖、谷氨酰胺、氨基酸、丝氨酸/甘氨酸和脂质代谢,都被癌细胞利用来维持细胞的高速分裂[47]。癌细胞的能量代谢与其增殖迁移和肿瘤免疫微环境密切相关,并为调控肿瘤进展和逆转化学药物耐药提供了重要靶点[48]。特定的代谢途径也会影响 CRC 的发生以及腺瘤-癌的进展过程,与正常黏膜相比,CRC 细胞对氨基酸代谢、三羧酸循环(Tricarboxylic acid cycle,TCA cycle)、脂质和类固醇代谢、核苷酸生物合成和糖酵解等能量代谢进行了重新分布[49]。

α-常春藤皂苷、白头翁皂苷可通过抑制还原型谷胱甘肽的异常激活和葡萄糖的过度摄取,干扰谷氨酰胺代谢和糖酵解,进而发挥抗 CRC 生物活性。研究表明,敲低分选连接蛋白(Sorting nexins,SNXs)10 可升高 p-mTOR 及下游产物 Raptor、GβL 及 mTORC1 底物 p70S6K 的表达,并提高 c-myc 的表达,进而激活 mTORC1/c-myc 信号通路,促进下游谷氨酰胺转运蛋白 SLC7A5 表达升高,进而升高还原型谷胱甘肽含量,促进 DLD-1、Caco-2、Lovo、SW480、HT-29 细胞增殖和克隆。α-常春藤皂苷可升高肠上皮细胞中 SNX10 的表达,并逆转因 SNX10 敲低而引发的结肠癌细胞系 mTORC1/c-myc 信号通路和下游还原型谷胱甘肽的异常激活,抑制细胞增殖和克隆,进而抑制肠上皮细胞的恶性转化[50]。白头翁皂苷(Pulsatilla saponin A,PSA)通过抑制葡萄糖的摄取,减少乳酸和 ATP 的生成,并显著降低糖酵解关键酶 HK-Ⅱ、PKM2 以及转运蛋白 GLUT1 mRNA 的表达,进而抑制糖酵解,阻断能量供给,抑制 SW480 细胞增殖[51]。另一项研究指出,PSA 还可降低糖酵解关键蛋白 GLUT1、HK2、LDHA、MCT4、MCT1、HIF-1a 等,并降低调节因子 c-Myc、HIF-1a 蛋白和乳酸转运蛋白 MCT4 的表达,进而抑制糖酵解,阻断 SW480 能量代谢[52]。

2.6 改善 CRC 巨噬细胞极化 巨噬细胞是单核吞噬细胞系统的重要组成部分,参与免疫系统调节、病原体清除、伤口愈合和血管生成,并与肿瘤的发生发展存在着密切的联系[53]。由于巨噬细胞的可塑性,未分化的巨噬细胞(M0)可以极化为两种类型:经典活化的巨噬细胞(M1)和替代活化的巨噬细胞(M2)[54]。M1 型巨噬细胞在干扰素(Interferon,IFN)-γ和细菌脂多糖的刺激下,通常被认为具有促炎和抗肿瘤作用,表达白细胞介素(Interleukin,IL)-1β、IL-6 和肿瘤坏死因子(TNF)-α等炎症因子。相反,由 IL-4 和 IL-13 刺激的 M2 型巨噬细胞在肿瘤的起始、增殖、转移和免疫逃逸中起关键作用,并表达抗炎因子,如 IL-10 和转化生长因子(Transforming growth factor,TGF)-β[55]。鉴于巨噬细胞的差异活化可以促进或抑制炎症以及调节肿瘤增殖,靶向肿瘤相关巨噬细胞(Tumor-associated macrophages,TAMs)在肿瘤微环境(Tumor microenvironment,TME)中的作用日益受到关注。研究证明,TAM 可通过巨噬细胞极化促进 CRC 的生长和发展,且巨噬细胞大量浸润到结肠腺癌组织中与患者预后不良关系密切[56]。

中药皂苷类成分如白头翁皂苷 A3、薯蓣皂苷可通过下调 CD206、IL-10、CCL22、CCL18、Arg1 等 M2 巨噬细胞表面标志物的表达,降低 MDSCs 数量,提高 M1/M2 比例,进而促进 M1 型巨噬细胞极化。白头翁皂苷 A3(anemoside A3)可降低 p-STAT6 的表达,抑制 STAT6 信号通路,进而降低 M2 型巨噬细胞表面标志物 CD206、IL-10、CCL22、CCL18 的表达,抑制巨噬细胞向 M2 型极化[57]。薯蓣皂苷(Dioscin,Dio)可降低巨噬细胞 MDSCs 数量,提高 iNOS 的表达,降低 Arg1 的表达,提高 M1/M2 比例,促进 M1 型巨噬细胞极化,抑制 M2 型巨噬细胞极化,进而抑制 CRC 的发生[58]。

2.7 调节 CRC 肠道菌群 人体肠道微生物群是一个由细菌、真菌、病毒、古细菌和寄生虫组成的生态系统,是人体的"第二大基因组""第二大脑",对于营养物质的吸收、维生素的合成以及宿主免疫力的调节都是不可或缺的[59]。肠道菌群在成年人中可分为有益菌(乳酸菌、双歧杆菌、肠球菌和丙球菌等)和机会性致病菌(芽孢杆菌、梭状芽孢杆菌、肠杆菌、放线菌、消化球菌、葡萄球菌和链球菌等)。有益菌和机会性致病菌的不平衡会导致菌群失调,致使肠道黏膜屏障功能受损,从而使更多细菌从管腔转移到组织内部,诱发慢性炎症反应,炎症因子和促癌递质的释放会促进"炎症-异型增生-癌症"序列的发生,进而提高患 CRC 的风险[60-61]。

人参皂苷 Rb3、Rd 和人参皂苷化合物 K 可通过提高双歧杆菌、乳酸杆菌、产酸拟杆菌和解木聚糖拟杆菌、嗜黏蛋白阿克曼菌等有益菌,降低发酵单胞菌和螺杆菌等机会致病菌,促进肠道黏膜屏障功能恢复,进而抑制 CRC 细胞增殖。人参皂苷 Rb3 和人参皂苷 Rd 可升高双歧杆菌(Bifidobacterium spp.)、乳酸杆菌(Lactobacillus spp.)、产酸拟杆菌(Bacteroides acidifaciens)和解木聚糖拟杆菌(B. xylanisolvens)等有益菌,减少发酵单胞菌(Dysgonomonas spp.)和螺杆菌(Helicobacter spp.)等恶病质相关菌的丰度,并抑制促炎因子的分泌,促进杯状细胞和潘氏细胞增殖,并上调 E-cadherin 的表达,下调 N-Cadherin 的表达,来改善肠道上皮结构,重塑肠道免疫,抑制 $Apc^{Min/+}$ 小鼠癌肿增殖[62]。人参皂苷化合物 K(Ginsenoside compound K,GC-K)可恢复由 AOM/DSS 诱导的结肠炎相关结肠癌造成的

肠道菌群丰度下降,尤其是提高嗜黏蛋白阿克曼菌(Akkermansia muciniphila,Akk)的丰度,进而显著抑制HCT-116、HT-29和LOVO细胞的增殖[63]。

3 总结与展望

中药皂苷类活性成分干预CRC具有协同增效、不良反应少、逆转耐药、调节免疫等优势,综合中药皂苷类成分干预CRC的相关文献,表明中药皂苷类成分药理活性显著,在干预CRC进展方面展现出巨大的潜力,是新药研发的宝库。中药皂苷类成分主要来源于人参、重楼、白头翁、柴胡、芍药、薯蓣、蒺藜、娑罗子、无患子等,七叶皂苷、人参皂苷Rh1、人参皂苷Rg3、人参皂苷CK、芍药苷、薯蓣皂苷等可抑制CRC细胞增殖、迁移和侵袭;柴胡皂苷D、重楼皂苷Ⅰ、20(s)-人参皂苷Rh2(SGRh2)、人参皂苷Rg3等皂苷类成分可抑制EMT;重楼皂苷Ⅰ、菝葜皂苷元、人参皂苷Rg3、蒺藜皂苷等诱导CRC细胞凋亡;重楼皂苷Ⅰ、重楼皂苷A、柴胡皂苷D等可诱导细胞自噬;α-常春藤皂苷、白头翁皂苷干扰谷氨酰胺代谢和糖酵解;白头翁皂苷A3、薯蓣皂苷促进M1型巨噬细胞极化;人参皂苷Rb3、Rd和人参皂苷化合物K可提高有益菌,降低机会致病菌,促进肠道黏膜屏障功能恢复。

中药皂苷类成分治疗CRC虽取得巨大进步,然此研究尚存在局限性和不足:①目前对于中药皂苷类成分的研究多停留在细胞/动物实验,尚缺乏临床数据支持;②中药皂苷类成分药物毒理学的研究相对较少,其服用剂量、频率及肝肾毒性尚缺乏充足依据;③中药皂苷类成分可通过多种机制干预CRC,然各机制之间的交互作用尚未明确;④本文对中药皂苷类的生物活性进行研究,但并未涉及其生物利用度和稳定性。未来应开展多中心、大样本的临床数据研究,以利于中药皂苷类成分抗CRC的临床推广;加强其药物毒理学的研究,为实验及临床研究提供参考的模型或标准;加强其不同药理机制之间交互作用的研究,探究其不同机制之间的关系,以为CRC治疗提供理论依据;加强其生物利用度和稳定性的研究,为其新药研发提供更有力的技术支持。

参考文献

[1] MORGAN E, ARNOLD M, GINI A, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN[J]. Gut, 2023, 72(2): 338-344.
[2] MURPHY C C, ZAKI T A. Changing epidemiology of colorectal cancer—birth cohort effects and emerging risk factors[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2024, 21: 25-34.
[3] PAUL S, ROY D, PATI S, et al. The adroitness of andrographolide as a natural weapon against colorectal cancer[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 731492.
[4] 祝明涛, 孙延平, 王艺萌, 等. 中药皂苷类成分的抗癌作用及机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(10): 236-245.
[5] 任明名, 顾立梅, 杨文娟, 等. 国医大师周仲瑛从湿热瘀毒、脾气亏虚论治结直肠癌经验[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(8): 4488-4492.
[6] 王俊壹, 程海波. 清热解毒法与以毒攻毒法在肿瘤治疗中的应用[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(8): 3417-3419.
[7] 王庆其, 李孝刚, 邹纯朴, 等. 国医大师裘沛然肿瘤治疗经验[J]. 中医药通报, 2016, 15(6): 27-29.
[8] 刘西强, 顾冬梅, 沙滨, 等. 朱良春治疗肿瘤扶正思想探析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(5): 612-613.
[9] 何峰. 朱良春扶正消癥法治疗恶性肿瘤经验[J]. 中医杂志, 2015, 56(17): 1453-1455.
[10] 孟祥雪, 付晓伶. 从阴平阳秘探析孙光荣中和理论治疗肿瘤内涵[J]. 中国老年保健医学, 2023, 21(5): 125-128.
[11] 王立雅, 郑红刚. 朴炳奎"和其不和"思想在大肠癌治疗中的运用[J]. 吉林中医药, 2022, 42(6): 647-651.
[12] 翟浩宇, 陈雪, 杨冰炜, 等. 皂苷类化合物通过调节肠道菌群干预结直肠癌的机制研究进展[J]. 中国药房, 2024, 35(19): 2426-2431.
[13] 赫名扬, 王成志, 张山, 等. 中药单体皂苷类调控线粒体凋亡抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(5): 119-123, 286.
[14] LIU J, PENG Y H, WEI W Y. Cell cycle on the crossroad of tumorigenesis and cancer therapy[J]. Trends Cell Biol, 2022, 32(1): 30-44.
[15] SUSKI J M, BRAUN M, STRMISKA V, et al. Targeting cell-cycle machinery in cancer[J]. Cancer Cell, 2021, 39(6): 759-778.
[16] HE L Y, KANG Q M, CHAN K I, et al. The immunomodulatory role of matrix metalloproteinases in colitis-associated cancer[J]. Front Immunol, 2023, 13: 1093990.
[17] 习隽丽, 周超, 李子银, 等. 七叶皂苷对结直肠癌细胞增殖、侵袭的作用及机制研究[J]. 世界中医药, 2024, 19(13): 1954-1958, 1965.
[18] 魏然, 肖玉红, 徐维, 等. 人参皂苷Rh1对人结肠癌细胞侵袭和转移的影响[J]. 重庆医学, 2019, 48(12): 1996-2000.
[19] 王英, 李刚. 人参皂甙Rg3对人肠癌细胞增殖、迁移能力的影响[J]. 中国中医药科技, 2018, 25(2): 191-193.
[20] 司晓丽, 韩玉梅, 王家敏, 等. 芍药苷对结肠癌SW480细胞增殖、侵袭、迁移的影响[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2019, 28(2): 127-133.
[21] 孟雪, 邱智东, 王蕾, 等. 人参皂苷CK抑制人结肠癌SW480细胞增殖的机制研究[J]. 中草药, 2020, 51(6): 1567-1574.
[22] 周超熙,李保坤,马洪庆,等. 薯蓣皂苷对结肠癌奥沙利铂耐药细胞的作用及其机制[J]. 中华实验外科杂志,2020,37(9): 1658-1661.
[23] TAN Z M, SUN W Y, LI Y, et al. Current progress of EMT: a new direction of targeted therapy for colorectal cancer with invasion and metastasis[J]. Biomolecules, 2022, 12(12): 1723.
[24] YANG M Q, SUN M J, ZHANG H J. The interaction between epigenetic changes, EMT, and exosomes in predicting metastasis of colorectal cancers (CRC)[J]. Front Oncol, 2022, 12: 879848.
[25] MYONG N H. Loss of E-cadherin and acquisition of vimentin in epithelial-mesenchymal transition are noble indicators of uterine cervix cancer progression[J]. Korean J Pathol, 2012, 46(4): 341-348.
[26] 党锋, 杨坤荣, 刘文聘, 等. 柴胡皂苷D通过抑制EMT和细胞干性抑制人结直肠癌细胞SW480的迁移和侵袭[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(7): 1091-1096.
[27] 罗燕, 蒋益兰, 李勇敏, 等. 重楼皂苷Ⅰ对结肠癌HCT116细胞FOXQ1及上皮间质转化的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(11): 119-123.
[28] YUAN Y H, WANG J, XU M, et al. 20(S)-ginsenoside Rh2 as

agent for the treatment of LMN – CRC *via* regulating epithelial – mesenchymal transition [J]. Biosci Rep, 2020, 40(3): BSR20191507.

[29] LI X, LIU W, GENG C, et al. Ginsenoside Rg3 suppresses epithelial – mesenchymal transition *via* downregulating Notch – Hes1 signaling in colon cancer cells[J]. Am J Chin Med, 2021, 49(1): 217 – 235.

[30] KASHYAP D, GARG V K, GOEL N. Intrinsic and extrinsic pathways of apoptosis: role in cancer development and prognosis[J]. Adv Protein Chem Struct Biol, 2021, 125: 73 – 120.

[31] MÉNDEZ – BARBERO N, GUTIÉRREZ – MUÑOZ C, BLÁZQUEZ – SERRA R, et al. Tumor necrosis factor – like weak inducer of apoptosis (TWEAK)/fibroblast growth factor – inducible 14 (Fn14) axis in cardiovascular diseases: progress and challenges[J]. Cells, 2020, 9(2): 405.

[32] OBENG E. Apoptosis (programmed cell death) and its signals – A review[J]. Braz J Biol, 2021, 81(4): 1133 – 1143.

[33] FLORES – ROMERO H, HOHORST L, JOHN M, et al. BCL – 2 – family protein tBID can act as a BAX – like effector of apoptosis [J]. EMBO J, 2022, 41(2): e108690.

[34] MESSMER M N, SNYDER A G, OBERST A. Comparing the effects of different cell death programs in tumor progression and immunotherapy[J]. Cell Death Differ, 2019, 26(1): 115 – 129.

[35] ORLANDI G, RONCUCCI L, CARNEVALE G, et al. Different roles of apoptosis and autophagy in the development of human colorectal cancer[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(12): 10201.

[36] 罗吉, 罗燕, 李勇敏, 等. 重楼皂苷Ⅰ对结肠癌 HCT116 细胞凋亡及 Bax, Bcl – 2, Caspase – 3 蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(6): 172 – 176.

[37] 吴源陶, 邹译娴, 张春虎, 等. 菝葜皂苷元对结直肠癌细胞 HT – 29 凋亡和自噬的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(11): 1645 – 1649.

[38] 孙丹丹, 邹宜芳, 宋柳, 等. 人参皂苷 Rg3 诱导结直肠癌细胞凋亡作用研究[J]. 特产研究, 2021, 43(5): 35 – 40.

[39] 刘经州, 杨红群, 宋春侠. 蒺藜皂苷通过调控 lncRNA AGAP2 – AS1/miR – 646 表达抑制结肠癌细胞的增殖和诱导细胞凋亡[J]. 中成药, 2021, 43(2): 356 – 362.

[40] DIKIC I, ELAZAR Z. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018, 19(6): 349 – 364.

[41] LIU S Z, YAO S J, YANG H, et al. Autophagy: regulator of cell death[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(10): 648.

[42] YAMAMOTO K, VENIDA A, YANO J, et al. Autophagy promotes immune evasion of pancreatic cancer by degrading MHC – I[J]. Nature, 2020, 581(7806): 100 – 105.

[43] 任宇亮, 欧虹灵, 吴慧, 等. 重楼皂苷Ⅰ激活 Hippo 信号诱导结直肠癌细胞凋亡及自噬的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(19): 126 – 135.

[44] 彭鹏, 杨书胜, 向雨晨, 等. 重楼皂苷 A 直接靶向活化 AMPK 诱导结直肠癌细胞自噬[J]. 江苏大学学报(医学版), 2021, 31(4): 290 – 295.

[45] 党锋, 杨坤荣, 刘文聘, 等. 柴胡皂苷 D 通过诱导自噬抑制人结直肠癌细胞 SW480 增殖的实验研究[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(8): 1272 – 1276.

[46] VANDER HEIDEN M G, DEBERARDINIS R J. Understanding the intersections between metabolism and cancer biology[J]. Cell, 2017, 168(4): 657 – 669.

[47] PAVLOVA N N, THOMPSON C B. The emerging hallmarks of cancer metabolism[J]. Cell Metab, 2016, 23(1): 27 – 47.

[48] RODRÍGUEZ – COLMAN M J, SCHEWE M, MEERLO M, et al. Interplay between metabolic identities in the intestinal crypt supports stem cell function[J]. Nature, 2017, 543: 424 – 427.

[49] VECCHIA S L, SEBASTIÁN C. Metabolic pathways regulating colorectal cancer initiation and progression[J]. Semin Cell Dev Biol, 2020, 98: 63 – 70.

[50] 冯慧, 周婷婷, 黎子文, 等. α – 常春藤皂苷调控 SNX10 介导的谷氨酰胺代谢抑制肠上皮细胞恶性转化研究[J]. 中草药, 2023, 54(7): 2135 – 2143.

[51] 崔亚茹, 王慧玲, 陈兰英, 等. 白头翁皂苷 PSA 对 SW480 人结直肠癌细胞糖酵解途径关键蛋白及调节因子 HIF – 1α 的影响[J]. 中成药, 2019, 41(12): 2887 – 2892.

[52] 陈兰英, 周朦静, 崔亚茹, 等. 白头翁皂苷干预糖酵解途径抑制 SW480 人结直肠癌细胞增殖作用研究[J]. 中药材, 2019, 42(3): 652 – 656.

[53] GAO J, LIANG Y Z, WANG L. Shaping polarization of tumor – associated macrophages in cancer immunotherapy[J]. Front Immunol, 2022, 13: 888713.

[54] SHAPOURI – MOGHADDAM A, MOHAMMADIAN S, VAZINI H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(9): 6425 – 6440.

[55] ANDERSON N R, MINUTOLO N G, GILL S, et al. Macrophage – based approaches for cancer immunotherapy[J]. Cancer Res, 2021, 81(5): 1201 – 1208.

[56] YANG B, WANG L H, TIAN Z Y. Silencing of RhoC induces macrophage M1 polarization to inhibit migration and invasion in colon cancer *via* regulating the PTEN/FOXO1 pathway[J]. Int J Exp Pathol, 2023, 104(1): 33 – 42.

[57] 范泽萍, 陈兰英, 刘鹏, 等. 白头翁皂苷 A3 通过 M2 型巨噬细胞提高人结肠癌 SW480 细胞对 5 – FU 的化疗敏感性[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(18): 1868 – 1875.

[58] XUN J, ZHOU S Y, LV Z J, et al. Dioscin modulates macrophages polarization and MDSCs differentiation to inhibit tumorigenesis of colitis – associated colorectal cancer[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 117: 109839.

[59] ZHU J, TIAN L, CHEN P S, et al. Over 50, 000 metagenomically assembled draft genomes for the human oral microbiome reveal new taxa [J]. Genomics Proteomics Bioinformatics, 2022, 20(2): 246 – 259.

[60] SEPICH – POORE G D, ZITVOGEL L, STRAUSSMAN R, et al. The microbiome and human cancer[J]. Science, 2021, 371(6536): eabc4552.

[61] QUAGLIO A E V, GRILLO T G, DE OLIVEIRA E C S, et al. Gut microbiota, inflammatory bowel disease and colorectal cancer[J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(30): 4053 – 4060.

[62] HUANG G X, KHAN I, LI X A, et al. Ginsenosides Rb3 and Rd reduce polyps formation while reinstate the dysbiotic gut microbiota and the intestinal microenvironment in $Apc^{Min/+}$ mice[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 12552.

[63] SHAO L, GUO Y P, WANG L, et al. Effects of ginsenoside compound K on colitis – associated colorectal cancer and gut microbiota profiles in mice[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(7): 408.

中药皂苷类成分抗结直肠癌作用机制研究进展

（正文见 138－143 页）

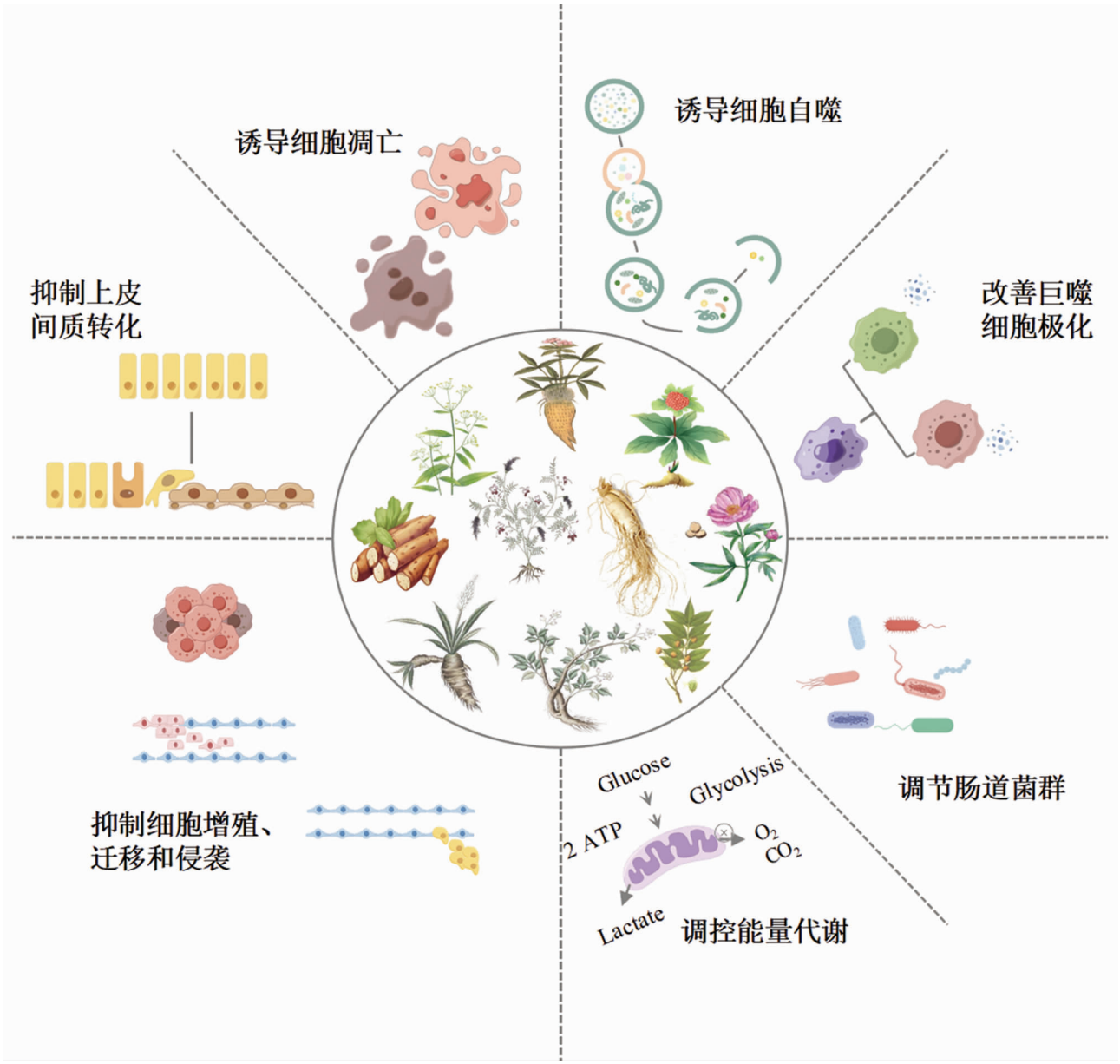


图 1　中药皂苷类成分抗结直肠癌作用机制