基于转录组学和网络药理学探讨黄连解毒汤治疗湿热蕴毒型结直肠癌的机制*

黄闻柏[1]，李鑫煜[1]，陈霭莹[2]，陈海滔[3]，姚庆华[3]，姜靖雯[4]

1. 广州中医药大学，广东 广州 510006；2. 三亚市人民医院中医科，海南 三亚 572000；3. 浙江中医药大学附属第二医院，浙江 杭州 310005；4. 广东省中医院海南医院肿瘤科，海南 海口 570100

摘要：目的：基于转录组学与网络药理学技术，探讨黄连解毒汤治疗湿热蕴毒型结直肠癌（colorectal cancer，CRC）的作用机制。方法：将 30 只 BALB/c 小鼠随机分为对照组（Control 组）、模型组（CRC 组）及黄连解毒汤组（HLJDD 组，9.01 g·kg^{-1}），每组 10 只。除 Control 组外，其余小鼠采用 AOM/DSS 腹腔注射结合高脂饮食法建立湿热蕴毒型 CRC 模型。灌胃 10 周后，采用 RNA－Seq 技术进行转录组学分析。利用中药系统药理学数据库与分析平台（Traditional Chinese Medicine Systems pharmacology，TCMSP）检索黄连解毒汤的化学成分和作用靶点。通过 GeneCards、TTD、OMIM、DrugBank、PharmGkb 数据库筛选 CRC 的靶点，并获取其与黄连解毒汤的交集靶点。通过 Cytoscape 3.8.0 软件构建“活性成分－潜在靶点”网络，采用“Network Analyzer”插件进行拓扑分析，筛选黄连解毒汤治疗 CRC 的关键成分。将转录组学与网络药理学的结果联合分析，得到黄连解毒汤治疗 CRC 的核心靶点。利用 Metascape 数据库进行京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）通路富集分析。结果：与 Control 组比较，CRC 组小鼠结肠肿物数目增加且结肠长度减少（$P<0.05$）；与 CRC 组比较，HLJDD 组小鼠结肠肿物数目减少且结肠长度增加（$P<0.05$）。转录组学显示，Control 组与 CRC 组比较，得到 4 117 个差异表达基因；HLJDD 组与 CRC 组比较，得到 1 254 个差异表达基因。黄连解毒汤的化学成分 65 个，作用靶点 207 个。CRC 靶点 17 045 个，其与黄连解毒汤的交集靶点 202 个。关键成分包括槲皮素、山柰酚、汉黄芩素、黄芩素等。核心靶点包括 AR、RUNX1T1、NOS3、HSPB1 等。KEGG 通路包括 HIF－1 信号通路、Apelin 信号通路、VEGF 信号通路等。结论：黄连解毒汤可能通过槲皮素、山柰酚等成分，调控 HIF－1、VEGF 等信号通路，作用于 NOS2、AR、RUNX1T1 等靶点，从而发挥抗湿热蕴毒型 CRC 的作用。

关键词：黄连解毒汤；结直肠癌；湿热蕴毒证；网络药理学；转录组学；小鼠

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.09.315

中图分类号：R285.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2025)09－1977－09

Mechanism of Huanglian Jiedu Decoction Treating Colorectal Cancer with Damp－Heat Induced Toxin Syndrome Based on Transcriptomics and Network Pharmacology

HUANG Wenbai[1]，LI Xinyu[1]，CHEN Aiying[2]，CHEN Haitao[3]，YAO Qinghua[3]，JIANG Jingwen[4]

1. Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine，Guangzhou Guangdong China 510006；2. Department of Traditional Chinese Medicine，The People's Hospital of Sanya，Sanya Hainan China 572000；3. The Second Affiliated Hospital to Zhejiang Chinese Medical University，Hangzhou Zhejiang China 310005；4. Department of Oncology，Hainan Hospital，Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine，Haikou Hainan China 570100

Abstract：Objective：To investigate the mechanism of Huanglian Jiedu Decoction in the treatment of colorectal cancer（CRC）with

* **基金项目**：海南省自然科学基金（高层次人才）项目（819QN358）；海南省自然科学基金面上项目（822RC847）；海南省卫生健康科技创新联合项目（WSJK2024MS178）；海南省卫生健康行业科研项目（22A200292）

Damp – Heat induced Toxin syndrome based on transcriptomics and network pharmacology techniques. Methods: Thirty BALB/c mice were randomly divided into control group (Control group), model group (CRC group) and Huanglian Jiedu Decoction group (HLJDD group, 9.01 g · kg^{-1}), with 10 mice in each group. Except for the Control group, the remaining mice were treated with AOM/DSS intraperitoneal injection combined with high – fat diet to establish a damp – heat toxic CRC model. After 10 weeks of gavage, transcriptomic analysis was performed using RNA – Seq technology. The chemical composition and action targets of Coptis detoxification decoction were retrieved by using the Traditional Chinese Medicine Systems pharmacology database and analysis platform (TCMSP). The targets of CRC were screened by GeneCards, TTD, OMIM, DrugBank, and PharmGkb databases, and the intersection targets with Coptis detoxification decoction were obtained. The "active ingredient – potential target" network was constructed through Cytoscape 3.8.0 software, and the "Network Analyzer" plug – in was used for topological analysis to screen the key components of Huanglian Jiedu Decoction for the treatment of CRC. The results of transcriptomics and network pharmacology were combined to obtain the core target of Coptis detoxification decoction in the treatment of CRC. The Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis was performed using the Metascape database. Results: Compared with the control group, the number of colon masses in the CRC group increased and the length of the colon decreased ($P < 0.05$), and compared with the CRC group, the number of colon masses in the HLJDD group decreased and the length of the colon increased ($P < 0.05$). Transcriptomics showed that 4 117 differentially expressed genes were obtained in the Control group compared with the CRC group. A total of 1 254 differentially expressed genes were obtained in the HLJDD group and the CRC group. The chemical components of Coptis detoxification decoction are 65 and the target is 207. There were 17 045 CRC targets, and 202 intersecting targets with Huanglian Jiedu Decoction. Key ingredients include quercetin, kaempferol, baicalelin, baicalein, etc. The core targets include AR, RUNX1T1, NOS3, HSPB1, etc. KEGG pathways include HIF – 1 signaling pathway, Apelin signaling pathway, VEGF signaling pathway, etc. Conclusion: Huanglian Jiedu Decoction may regulate HIF – 1, VEGF and other signaling pathways through quercetin and kaempferol, and act on AR, RUNX1T1 and other targets, to play a role in resisting Damp – Heat induced Toxin CRC.

Key words: Huanglian Jiedu Decoction; colorectal cancer; Damp – Heat induced Toxin syndrome; network pharmacology; transcriptomics; mouse

恶性肿瘤是严重危害人类健康的主要疾病之一，结直肠癌(colorectal cancer，CRC)作为临床上常见的消化道恶性肿瘤，其发病率和病死率在所有恶性肿瘤中均位居前列[1-2]。据统计，CRC 的发病年龄逐渐趋于年轻化，其中 50 岁以下成人发病率每年增长 1.5%[3-5]，对人类的身心健康造成严重威胁。目前，临床主要采用手术、放化疗、靶向治疗等常规手段进行抗肿瘤治疗。但治疗后出现的胃肠神经官能症、放射性肠炎、末梢神经感觉障碍等不良反应以及耐药现象，严重影响了肿瘤患者的生存质量和抗肿瘤疗效。临床研究表明，中医药可贯穿 CRC 治疗的全过程，且积累了丰富的临床经验并展现出独特的优势。中医药不仅能在协同放化疗时发挥增效减毒的作用，同时在抑制肿瘤转移与复发、提升患者生存质量、延长肿瘤患者总生存期及促进康复方面也具有显著效果[6]。

CRC 可归属于中医“肠风”“脏毒”“下痢”等范畴，病因病机主要为“湿、热、瘀、毒、虚”，其中湿热瘀毒凝聚、相互胶着是癌毒产生、滋养及侵袭的关键环节，亦是导致肠络损伤、形成大肠癌肿的重要原因[7-8]。临床研究发现，湿热蕴毒证是 CRC 的常见证型之一[9-14]。尤其对于岭南地区的患者，由于气候常年温暖潮湿，加之饮食结构改变，更易导致机体感受湿热之邪或湿热内生，脾胃运化不足，水谷精微的分清泌浊失常，日久致湿热癌毒蕴结肠道[15-16]。因此，清热解毒燥湿是基本治法。黄连解毒汤源自晋代葛洪的《肘后备急方》，至唐代王焘《外台秘要》卷一《崔氏方》中始正式命名为黄连解毒汤。该方由黄连、栀子、黄芩、黄柏组成，方中黄连主清心火及中焦肺胃之火为君药；黄芩主清上焦肺火为臣药；黄柏清下焦之火、栀子清三焦之火且导热下行，二者为佐使药；四药配伍共奏燥湿泻火解毒之效，是清热解毒燥湿的代表方，能有效缓解湿热癌毒留滞大肠所致的泄泻、便血等症状[17]。

研究显示，黄连解毒汤主要通过抗炎、抗肿瘤等多种途径发挥抑制 CRC 发生发展的作用。其中，黄连解毒汤的抗炎机制主要涉及核转录因子 – κB 信号通路、Janus 激酶/信号转导及转录激活因子通路、丝裂原活化蛋白激酶通路、Toll 样受体 4 信号通路、白细胞介素 – 17(interleukin – 17，IL – 17)信号通路、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor，TNF)信号通路等[18-19]。黄连解毒汤主要通过黄芩素、小檗碱等活性物质发挥抗肿瘤作用，促进肿瘤细胞凋亡，抑制其迁移、侵袭及增殖[20-21]。此外，黄连解毒汤具有一定的免疫调节作用，其可促进 T 淋巴细胞亚群

增殖，从而参与体液免疫和细胞免疫[22]。目前，黄连解毒汤抑制 CRC 发生发展的确切机制仍未阐明。因此，本研究利用转录组学和网络药理学技术探讨黄连解毒汤治疗湿热蕴毒型 CRC 的潜在分子机制，旨在为后续研究提供理论依据和新思路。

1　材料

1.1　动物　SPF 级 BALB/c 雄性小鼠 30 只，6～8 周龄，体质量 18～22 g，购自上海必凯科翼生物科技有限公司，实验动物生产许可证号：SCXK（沪）2018－0006。本研究经广东省中医院海南医院动物伦理委员会批准，审批号：IACUC－HPHCM－2307001。

1.2　试剂　偶氮甲烷（azoxymethane，AOM，Sigma－Aldrich 公司，货号：329770827）；葡聚糖硫酸钠（dextran sulfate sodium，DSS，MP Biomedicals 公司，货号：216011080）；TRIzol 试剂盒、逆转录酶Ⅱ（Invitrogen，货号：15596－026、1896649）；Oligo（dT）磁珠、dUTP 溶液（ThermoFisher Scientific 公司，货号：25－61005、R0133）；RNA 酶 H、UDG 酶（New England Biolabs 公司，货号：m0297、m0280）。

2　方法

2.1　药物制备　黄连解毒汤中药饮片由海南省中医院药剂科提供。取黄连 9 g，黄芩 6 g，黄柏 6 g，栀子 9 g，加入 500 mL 水浸泡 30 min，文火煎煮 1 h 后，过滤药液；残渣加 500 mL 水继续煎煮 1 h，过滤；合并 2 次水煎液，文火浓缩至质量浓度为 1 g·mL^{-1} 的药液，4 ℃冰箱保存。

2.2　分组、造模及给药　30 只小鼠适应性喂养 1 周后，随机分为对照组（Control 组）、模型组（CRC 组）及黄连解毒汤组（HLJDD 组），每组 10 只。除 Control 组外，其余小鼠采用 AOM/DSS 腹腔注射结合高脂饮食法建立湿热蕴毒型 CRC 模型[23]，具体方法为：AOM（10 mg·kg^{-1}）单次腹腔注射，第 2、5、8 周饮用 2% DSS 溶液，同时以高脂饲料喂养，见图 1。黄连解毒汤组小鼠以黄连解毒汤灌胃（9.01 g·kg^{-1}），Control 组和 CRC 组小鼠予生理盐水灌胃，连续 10 周，每周观察小鼠的一般状态。

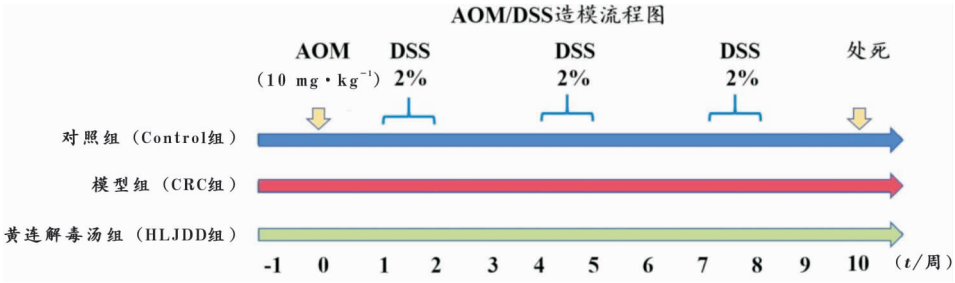


图 1　湿热蕴毒型 CRC 造模流程图

2.3　RNA－Seq 转录组学测序分析

2.3.1　转录组学测序　取 3 组小鼠的结肠病变组织，置于 RNase－Free 冻存管内，于液氮中冷冻，并由联川生物有限公司进行 RNA 提取和 RNA－Seq 测序。具体流程为：利用 Oligo 磁珠通过两轮纯化富集，对带有 PolyA（多聚腺苷酸）的 mRNA 进行特异性捕获。将捕获到的 mRNA 在高温条件下利用镁离子打断试剂盒进行片段化，以片段化的 mRNA 为模板，合成双链 cDNA，对 cDNA 进行末端修复、加 A 尾并连接测序接头，进行片段大小选择，再通过 PCR（预变性 95 ℃保持 3 min，98 ℃变性 15 s 共 8 个循环，退火到 60 ℃保持 15 s，72 ℃延伸 30 s，最后延伸 72 ℃保留 5 min）富集得到最终的 cDNA 文库。在流动槽的各通道中加入 cDNA 文库，使用 Illumina Novaseq™ 6000 基因测序仪进行测序分析。

2.3.2　差异表达基因筛选及基因本体（Gene Ontology，GO）富集分析　分析 Control 组与 CRC 组、CRC 组与 HLJDD 组的差异表达基因，以 $|\log_2 FC| \geq 1$、$P < 0.05$ 为条件进行筛选。

采用 R 4.2.2 软件，引用 stringi 数据包，安装 clusterProfiler、enrichplot、ggplot2 等软件，对 CRC 组和 HLJDD 组的差异表达基因进行 GO 功能富集分析，包括生物过程（biological process，BP）、分子功能（molecular function，MF）及细胞组分（cellular component，CC），按 P 值从小到大排序，以 $P \leq 0.01$ 为条件进行筛选。

2.4　网络药理学分析

2.4.1　黄连解毒汤活性成分及作用靶点筛选　利用中药系统药理学数据库与分析平台（Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology，TCMSP）检索黄连解毒汤（黄芩、黄连、黄柏、栀子）的化学成分和作用靶点，以口服生物利用度（oral bioavailability，OB）≥30%、类药性（drug likeness，DL）≥0.18 为条件进行筛选。将筛选获得的作用靶点导入 UniProt

数据库，物种设置为“homo sapiens”，对靶点进行注释校正。

2.4.2　黄连解毒汤治疗 CRC 的潜在靶点筛选　采用 GeneCards 数据库（http://www.genecards.org/）、TTD 数据库（https://db.idrblab.net/ttd/）、OMIM 数据库（http://www.omim.org）、DrugBank 数据库（https://go.drugbank.com/）、PharmGkb 数据库（https://www.pharmgkb.org/）获取 CRC 相关靶点，剔除重复靶点。利用 R 软件 Venn 包绘制韦恩图，获取 CRC 与黄连解毒汤的交集靶点，作为黄连解毒汤治疗 CRC 的潜在靶点。

2.4.3　“活性成分－潜在靶点”网络构建　将黄连解毒汤的活性成分与交集靶点导入 Cytoscape 3.8.0 软件（http://www.cytoscape.org），绘制“活性成分－潜在靶点”网络图。采用“Network Analyzer”插件进行拓扑分析，以高于中介中心性（betweenness centrality，BC）、接近中心性（closeness centrality，CC）及度值（Degree）中位数为条件筛选黄连解毒汤治疗 CRC 的关键成分。

2.5　转录组学测序与网络药理学联合分析

2.5.1　黄连解毒汤治疗 CRC 的核心靶点筛选　将网络药理学分析得到的交集靶点与转录组学测序的差异表达基因（CRC 组与 HLJDD 组）取交集，得到黄连解毒汤治疗 CRC 的核心靶点。

2.5.2　京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）通路富集分析　利用 Metascape 数据库（http://metascape.org/），载入 R 4.2.2 软件，引用 stringi 数据包，安装 clusterProfiler、enrichplot、ggplot2 等软件包，对核心靶点进行 KEGG 富集分析，按 P 值从小到大排序，以 $P \leqslant 0.01$ 为条件进行筛选。

2.6　统计学方法　采用 SPSS 26.0 统计学软件分析数据，计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示。若数据符合正态分布，多组间比较采用单因素方差分析，两组间比较采用 *LSD* 检验；若数据不符合正态分布，采用非参数检验。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3　结果

3.1　小鼠的一般状态　各组小鼠在初始阶段的一般状态良好、毛发光滑有光泽、饮食及二便正常。自造模第 3 天起，CRC 组小鼠出现精神倦怠乏力、毛色黯淡无光泽及进食饮水量减少，并于第 6 天开始出现不同程度的泄泻、便血情况。与 CRC 组比较，HLJDD 组小鼠精神状态较好，活动量较多，进食饮水量有所增加，泄泻和便血有所改善。

3.2　结肠肿物数目与结肠长度　与 Control 组比较，CRC 组小鼠结肠肿物数目增加且结肠长度减少（$P < 0.05$）；与 CRC 组比较，HLJDD 组小鼠结肠肿物数目减少且结肠长度增加（$P < 0.05$），见表 1、图 2。

表 1　各组小鼠结肠肿物数目及结肠长度比较　（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	结肠肿物数目/个	结肠长度（l/cm）
Control 组	10	12.90 ± 5.43▲	9.15 ± 1.03▲
CRC 组	10	21.90 ± 2.84	7.91 ± 0.38
HLJDD 组	10	16.00 ± 4.51▲	8.37 ± 0.29▲

注：与 CRC 组比较，▲$P < 0.05$。



图 2　各组小鼠结肠形态图

3.3　RNA－Seq 转录组测序结果

3.3.1　差异表达基因　Control 组与 CRC 组比较，得到 4 117 个差异表达基因，其中 1 727 个基因上调，2 390 个基因下调。HLJDD 组与 CRC 组比较，得到 1 254 个差异表达基因，其中 849 个基因上调，405 个基因下调，见图 3A—3D。

3.3.2　GO 功能　GO 分析显示，BP 主要包括生物信号传导、RNA 聚合酶Ⅱ正向调控转录、细胞黏附、炎症应答、血管生成等；CC 主要包括细胞膜、内质网、质膜、线粒体、核质等；MF 主要包括同源蛋白结合、金属离子结合、水解酶活性、转移酶活性、核苷酸结合等，见图 3E。

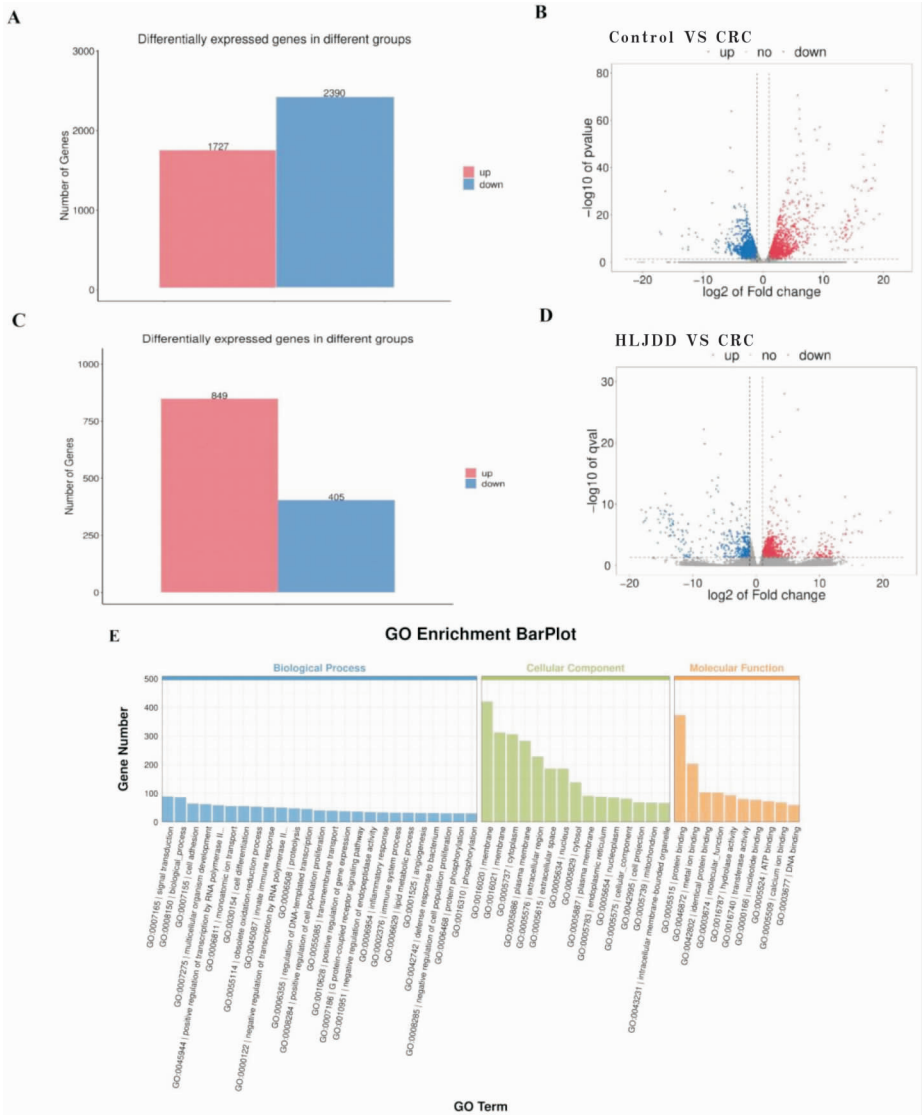
3.4　网络药理学结果

3.4.1　黄连解毒汤治疗 CRC 的潜在靶点　黄连解毒汤的化学成分 65 个，其中黄连 14 个、黄芩 36 个、黄柏 37 个、栀子 15 个，对应的作用靶点 207 个。

CRC 疾病靶点 17 045 个，其与黄连解毒汤的交集靶点 202 个，见图 4A—4B。

3.4.2　“活性成分－潜在靶点”网络　“活性成分－潜在靶点”网络包括 275 个节点和 927 条边，见

图 3C。黄连解毒汤治疗 CRC 的关键成分包括槲皮素（quercetin）、山柰酚（kaempferol）、汉黄芩素（wogonin）、黄芩素（baicalein）、异紫堇杷明碱（isocorypalmine）、β－谷甾醇（beta－sitosterol）、豆甾醇（stigmasterol）等，按 Degree 值降序排列见表 2。



注：A—B：Control 组与 CRC 组差异表达基因的柱状图与火山图；C—D：HLJDD 组与 CRC 组差异表达基因的柱状图与火山图；E：GO 分析柱状图。

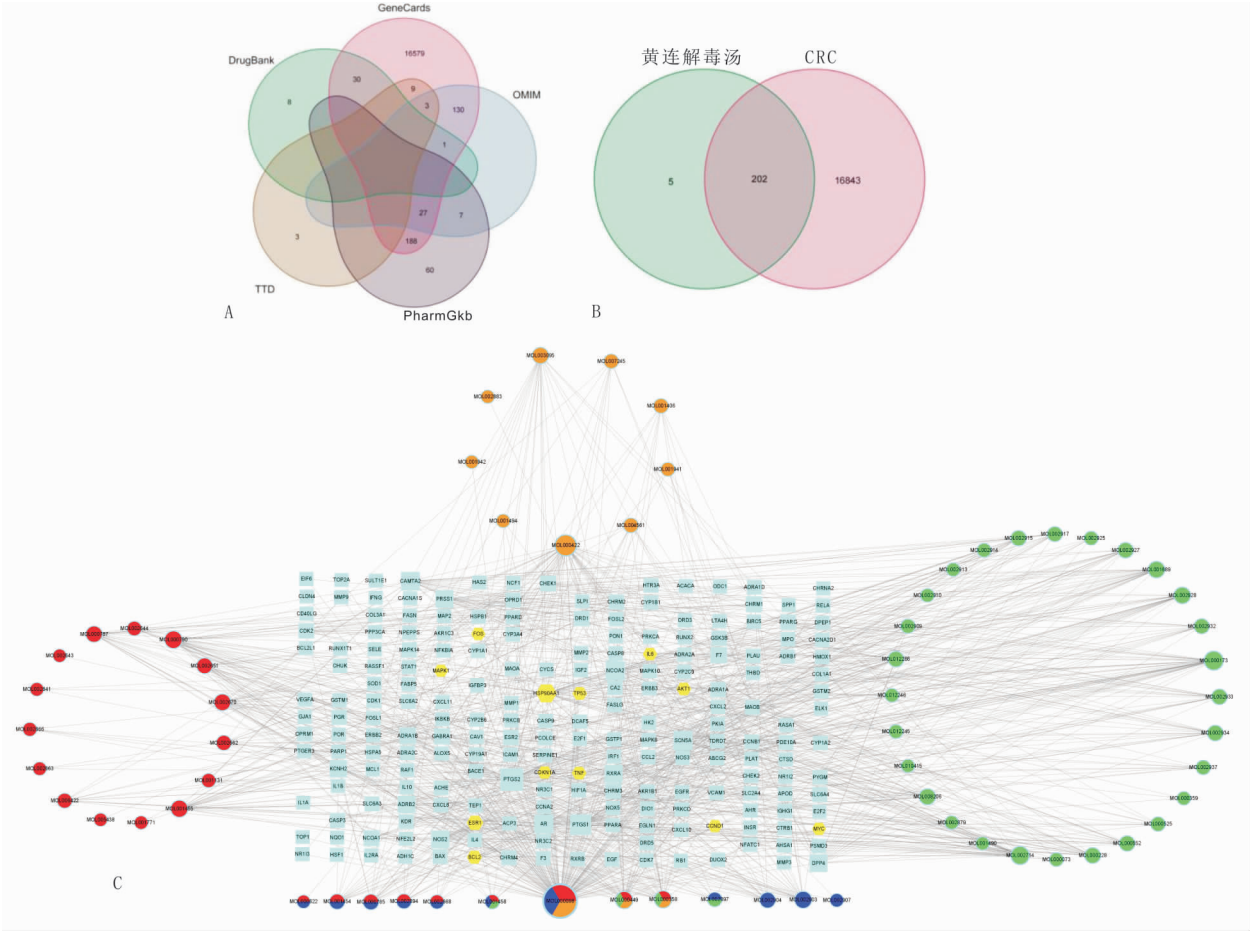
图 3　差异表达基因和 GO 富集分析图

表 2　黄连解毒汤治疗 CRC 的关键成分

度值	MOL ID	活性成分	Betweenness Centrality	Closeness Centrality	OB/%	DL	来源中药
136	MOL000098	quercetin	41 829.920	0.559	46.43	0.28	黄柏、黄连、栀子
53	MOL000422	kaempferol	8 020.604	0.418	41.88	0.24	栀子
39	MOL000173	wogonin	4 188.644	0.395	30.68	0.23	黄芩
33	MOL002714	baicalein	6 015.454	0.390	33.52	0.21	黄芩
29	MOL000790	isocorypalmine	1 964.881	0.383	35.77	0.59	黄柏
27	MOL000358	beta－sitosterol	2 846.804	0.389	36.91	0.75	黄柏、黄芩、栀子
27	MOL000449	stigmasterol	4 611.036	0.389	43.83	0.76	黄柏、黄芩、栀子
26	MOL001455	（S）－canadine	1 589.099	0.380	53.83	0.77	黄柏
25	MOL002903	（R）－canadine	1 265.845	0.378	55.37	0.77	黄连

续表 2　黄连解毒汤治疗 CRC 的关键成分

度值	MOL ID	活性成分	Betweenness Centrality	Closeness Centrality	OB/%	DL	来源中药
23	MOL002928	oroxylin a	1 995.397	0.382	41.37	0.23	黄芩
23	MOL001689	acacetin	2 220.280	0.381	34.97	0.24	黄芩
23	MOL002670	cavidine	1 314.427	0.376	35.64	0.81	黄柏
21	MOL003095	5 – hydroxy – 7 – methoxy – 2 – (3, 4,5 – trimethoxyphenyl) chromone	1 333.331	0.380	51.96	0.41	栀子
21	MOL000787	fumarine	1 267.898	0.374	59.26	0.83	黄柏
20	MOL008206	moslosooflavone	572.736	0.374	44.09	0.25	黄芩
18	MOL000228	(2R) – 7 – hydroxy – 5 – methoxy – 2 – phenylchroman – 4 – one	720.954	0.372	55.23	0.20	黄芩
17	MOL012266	rivularin	518.073	0.375	37.94	0.37	黄芩
17	MOL002934	NEOBAICALEIN	502.874	0.375	104.34	0.44	黄芩
17	MOL002651	dehydrotanshinone Ⅱ A	577.659	0.371	43.76	0.40	黄柏
16	MOL000552	5,2′ – dihydroxy – 6,7,8 – trimethoxyflavone	402.687	0.374	31.71	0.35	黄芩



注：A：CRC 靶点韦恩图；B：黄连解毒汤与 CRC 交集靶点韦恩图；C：“活性成分 – 潜在靶点”网络图，圆形代表活性成分（蓝色：黄连，绿色：黄芩，红色：黄柏，橙色：栀子）。

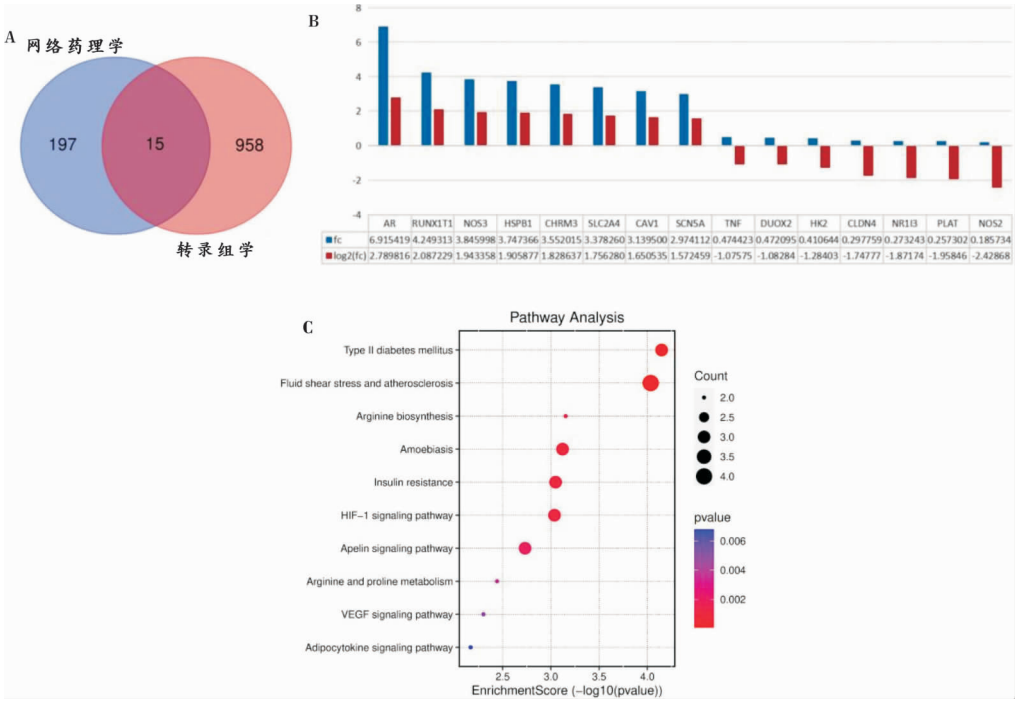
图 4　黄连解毒汤治疗 CRC 的潜在靶点网络图

3.5　转录组学测序与网络药理学联合分析结果

3.5.1　黄连解毒汤治疗 CRC 的核心靶点　转录组学测序与网络药理学联合分析共得到 15 个核心靶点，分别是 AR、RUNX1T1、NOS3、HSPB1、

CHRM3、SLC2A4、CAV1、SCN5A、TNF、DUOX2、HK2、CLDN4、NR1I3、PLAT、NOS2，见图 5A—5B。其中，AR 是表达上调最明显的基因，NOS2 是表达下调最明显的基因。

3.5.2　KEGG 通路　KEGG 通路主要包括精氨酸生物合成、胰岛素耐药、HIF－1 信号通路、Apelin 信号通路、精氨酸和脯氨酸代谢、VEGF 信号通路、脂肪细胞因子信号通路等，见图 5C。



注：A：核心靶点筛选韦恩图；B：核心靶点柱状图；C：KEGG 通路气泡图。

图 5　核心靶点 KEGG 富集分析图

4　讨论

根据 2024 年 2 月国家癌症中心发布的最新统计数据，我国 CRC 的发病率和病死率均位列前五[24]。临床常规抗肿瘤手段往往伴随不良反应及耐药现象，严重影响临床疗效和患者生活质量。中医药治疗 CRC 具有显著疗效，其中黄连解毒汤能有效改善湿热蕴毒型 CRC 的泄泻、便血等症状并抑制肿瘤发展[25]。研究表明，黄连解毒汤高、中剂量含药血清对人结肠癌 Swille 细胞的抑制率接近环磷酰胺，可抑制肿瘤细胞增殖[26]。此外，黄连解毒汤高、中剂量组小鼠结肠腺瘤组织中 *Bcl－2* 基因和蛋白相对表达量降低，*Bax*、*Caspase－9*、*Caspase－3* 基因和蛋白相对表达量升高，推测其可能通过调控 Bcl－2/Bax/Caspase－3 信号通路发挥抗结直肠腺瘤的作用[27]。

本研究发现，NOS2 可能是黄连解毒汤治疗 CRC 的核心靶点之一，HIF－1 信号通路、VEGF 信号通路可能是黄连解毒汤治疗 CRC 的关键通路。恶性肿瘤由于血管微环境异常导致血液供应不足，进而形成缺氧微环境。为了适应缺氧微环境，肿瘤生长过程中血管生成变得至关重要。肿瘤细胞必须过度表达编码血管生成因子的基因，以促进新血管的形成[28]。在肿瘤血管形成的生物过程中，HIF－1 信号通路发挥重要作用。HIF－1 是由 HIF－1α 和 HIF－1β 组成的异源二聚体复合物，其靶基因谱广泛，涉及缺氧适应、炎症反应及肿瘤生长等多个生物学过程，近 100 种靶基因。其中，HIF－1α 为氧敏感型亚基，可介导机体对缺氧的适应性反应[29]。研究发现，持续的炎症状态可导致机体耗氧量增加，进而引发局部组织缺氧，即“炎症性缺氧”，此过程可激活 HIF 信号通路，并诱导 IL－1β、TNF－α、IL－6 等炎症因子活化，从而促进肿瘤增殖[30]。此外，HIF 信号通路的激活不仅限于缺氧环境，组织微环境中的 IL－1β、TNF－α 等炎症因子亦可通过上调转录因子、泛素化等途径激活 HIF，进而通过促进血管生成或糖酵解等途径加速肿瘤增殖[31－32]。多项研究证实，HIF－1 信号通路的激活能够迅速上调 VEGF、

NOS2 等血管生成相关因子的表达水平，促进内皮细胞增殖和迁移，增加毛细血管通透性，从而在肿瘤中形成新生微血管，改善其供氧，使肿瘤组织适应缺氧微环境[33-37]。因此，抑制 HIF-1/VEGF 信号通路可能是黄连解毒汤治疗湿热蕴毒型 CRC 的潜在机制。

综上所述，黄连解毒汤可能通过槲皮素、山柰酚等成分，调控 HIF-1、VEGF 等信号通路，作用于 NOS2、AR、RUNX1T1 等靶点，从而发挥抗湿热蕴毒型 CRC 的作用。本研究为黄连解毒汤治疗湿热蕴毒型 CRC 的临床研究提供一定的基础依据。

参考文献：

[1]SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA A Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33.

[2]XIA C F, DONG X S, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(5): 584-590.

[3]田传鑫，赵磊. 结直肠癌及结直肠癌肝转移流行病学特点[J]. 中华肿瘤防治杂志，2021，28(13)：1033-1038.

[4]尹周一，王梦圆，游伟程，等. 2022 美国癌症统计报告解读及中美癌症流行情况对比[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志，2022，8(2)：54-63.

[5]SIEGEL R L, TORRE L A, SOERJOMATARAM I, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence in young adults[J]. Gut, 2019, 68(12): 2179-2185.

[6]杨宇飞. 中医药在结直肠癌治疗中的优势与展望[J]. 中国中西医结合杂志，2020，40(11)：1294-1297.

[7]魏小曼，程海波. 基于癌毒病机理论的大肠癌治则治法[J]. 中华中医药杂志，2020，35(12)：6182-6184.

[8]王彩红，辛学知，庞雪. 结直肠癌中西医结合治疗研究进展[J]. 中医研究，2024，37(9)：84-88.

[9]李柳，程海波. 中医肿瘤癌毒证候特征探讨[J]. 中医杂志，2022，63(2)：106-110.

[10]魏小曼，耿雪尘，李柳，等. 基于癌毒病机理论的结直肠癌全程防治体系构建[J]. 中华中医药杂志，2023，38(2)：572-575.

[11]杨越，郭亚芳，余明华，等. 430 例晚期结直肠癌中医证型分布规律的回顾性研究[J]. 世界中西医结合杂志，2023，18(10)：2048-2054.

[12]张葛，胡佳奇，秦晓艳，等. 213 例中医药辅助治疗晚期结直肠癌病例回顾性分析[J]. 中国中医药信息杂志，2023，30(9)：155-161.

[13]阳玉婷，吴东升，邹博，等. 1030 例结直肠癌流行病学及中医证型特征分析[J]. 中医药临床杂志，2024，36(8)：1542-1548.

[14]王蕾，谢智惠，吴平. 结肠癌患者中医证型分布与营养标志物的关系[J]. 临床与病理杂志，2022，42(8)：1829-1835.

[15]付力，王菲叶，许云，等. 结直肠癌中医证候分布及演变规律研究[J]. 中医肿瘤学杂志，2024，6(1)：63-69.

[16]周润津，庞博，刘兴华，等. 岭南地区湿热证研究进展[J]. 广州中医药大学学报，2021，38(5)：1071-1076.

[17]董颖，刘保光，许二平. 黄连解毒汤抗炎作用与临床应用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志，2021，27(12)：245-250.

[18]刘辉，姚咏明. 细胞内炎症信号通路交汇作用研究进展[J]. 中国病理生理杂志，2005，21(8)：1607-1613，1627.

[19]崔晓娟，卢卓，肖思萌，等. 黄连解毒汤对 UC 小鼠的抗炎作用、入血成分测定及其作用靶点的虚拟筛选[J]. 中国中药杂志，2021，46(1)：206-213.

[20]孙健，于友华，张郑瑶，等. 黄连解毒汤体内外抗肿瘤作用的实验研究[J]. 中国药物警戒，2010，7(10)：585-587.

[21]杨洁，袁江伟，郭威，等. 黄连解毒汤在体外对大鼠胶质瘤 C6 细胞增殖的影响[J]. 中药材，2015，38(9)：1937-1941.

[22]周阿高，张勇，孔德云，等. 黄连解毒汤对荷瘤小鼠免疫调节作用的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志，2007，13(3)：56-58.

[23]李威莹，吴威，孟岩，等. 湿热证动物模型造模方法及评价研究[J]. 世界科学技术：中医药现代化，2021，23(12)：4441-4451.

[24]郑荣寿，陈茹，韩冰峰，等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志，2024，46(3)：221-231.

[25]张婷，宋厚盼，林也，等. 黄连解毒汤之“清热解毒”药效与作用机制研究进展[J]. 中华中医药学刊，2020，38(11)：135-139.

[26]孙健，温庆辉，宋宇，等. 黄连解毒汤抗肿瘤作用的实验研究[J]. 中国中药杂志，2006，31(17)：1461-1463.

[27]张艺凡，贾苏杰，刘静远，等. 基于网络药理学和动物实验探讨黄连解毒汤通过 Bcl-2/Bax/Caspase-3 信号通路抗结直肠腺瘤作用机制[J]. 中医药导报，2024，30(11)：32-40，47.

[28]TU J Y, LIANG H, LI C Y, et al. The application and research progress of anti-angiogenesis therapy in tumor im-

munotherapy[J]. Front Immunol,2023,14:1198972.
[29]TAYLOR C T,SCHOLZ C C. The effect of HIF on metabolism and immunity[J]. Nat Rev Nephrol,2022,18(9):573 - 587.
[30]TOUHIDUL I S M,WON J,KHAN M,et al. Hypoxia - inducible factor - 1 drives divergent immunomodulatory functions in the pathogenesis of autoimmune diseases[J]. Immunology,2021,164(1):31 - 42.
[31]KIM K W,LEE S J,KIM J C. TNF - α upregulates HIF - 1α expression in pterygium fibroblasts and enhances their susceptibility to VEGF independent of hypoxia[J]. Exp Eye Res,2017,164:74 - 81.
[32]LIU T T,WEN Z L,SHAO L J,et al. ATF4 knockdown in macrophage impairs glycolysis and mediates immune tolerance by targeting HK2 and HIF - 1α ubiquitination in sepsis[J]. Clin Immunol,2023,254:109698.
[33]INFANTINO V,SANTARSIERO A,CONVERTINI P,et al. Cancer cell metabolism in hypoxia:role of HIF - 1 as key regulator and therapeutic target[J]. Int J Mol Sci,2021,22(11):5703.
[34]ZHAO Y,XING C,DENG Y T,et al. HIF - 1α signaling:Essential roles in tumorigenesis and implications in targeted therapies[J]. Genes Dis,2023,11(1):234 - 251.
[35]MASOUD G N,LI W. HIF - 1α pathway:role,regulation and intervention for cancer therapy[J]. Acta Pharm Sin B,2015,5(5):378 - 389.
[36]SLAWSKI J,JASKIEWICZ M,BARTON A,et al. Regulation of the HIF switch in human endothelial and cancer cells[J]. Eur J Cell Biol,2024,103(2):151386.
[37]AHMED H,ILIAS M. Colorectal cancer in correlation with clinicopathological variables:the effects of hypoxia - inducible factor - 1 alfa or the interLeukin - 33 and vascular endothelial growth factor? [J]. Cureus,2024,16(1):e51658.

收稿日期:2025 - 04 - 20

作者简介:黄闻柏(1998 -),男,海南万宁人,硕士研究生,研究方向:中医内科肿瘤学。
通信作者:姜靖雯(1982 -),女,山东烟台人,医学博士,硕士研究生导师,研究方向:中医药调控结直肠癌发生发展机制。E - mail:174676785@qq.com

编辑:刘凯歌