

生物碱类成分抗结直肠癌的作用机制研究进展[△]

刘 迪^{1*},高宗跃^{2#},王成志³,刘一帆¹,曹 丹¹,董田田¹(1.河南中医药大学第二临床医学院,郑州 450002;2.河南省中医院/河南中医药大学第二附属医院肛肠科诊疗中心,郑州 450002;3.河南中医药大学第一临床医学院,郑州 450004)

中图分类号 R965;R285

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2025)24-3143-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.24.22



摘要 结直肠癌(CRC)在我国的发病率与死亡率呈持续攀升态势。现有治疗手段可在一定程度上遏制CRC进程,但其毒副作用、高转移率及高复发率等问题不容忽视。近年来,中药的生物碱类成分因其结构多样、机制复杂及生物活性广泛,在CRC防治中展现出巨大潜力。苦参碱、小檗碱、吴茱萸碱等代表性生物碱可通过调控Wnt/β-联蛋白、核因子-κB、信号转导及转录激活蛋白3、磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白等信号通路,抑制CRC细胞增殖、迁移与侵袭,诱导细胞凋亡和自噬,阻滞细胞周期进程,调节肠道菌群,抑制细胞糖酵解,诱导细胞铁死亡等多途径发挥抗CRC作用。

关键词 生物碱类;活性成分;结直肠癌;机制;信号通路;小檗碱

Research progress on the mechanisms of alkaloid components against colorectal cancer

LIU Di¹, GAO Zongyue², WANG Chengzhi³, LIU Yifan¹, CAO Dan¹, DONG Tiantian¹(1. The Second Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China; 2. Anorectal Department Diagnosis and Treatment Center, Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine/the Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China; 3. The First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450004, China)

ABSTRACT The incidence and mortality of colorectal cancer (CRC) in China have been on a steady rise. Current therapeutic approaches can curb the progression of CRC to a certain extent, but issues such as toxic side effects, high metastasis rate, and high recurrence rate cannot be ignored. In recent years, alkaloid components derived from traditional Chinese medicine (TCM) have demonstrated tremendous potential in the prevention and treatment of CRC due to their diverse structures, complex mechanisms, and broad biological activities. Representative alkaloids such as matrine, berberine and evodiamine exert anti-CRC effects through multiple pathways: regulating signaling pathways including Wnt/β-catenin, nuclear factor-κB, signal transducer and activator of transcription 3, and phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin; inhibiting the proliferation, migration, and invasion of CRC cells; inducing cell apoptosis and autophagy; arresting the cell cycle progression; regulating the gut microbiota; suppressing cellular glycolysis; and inducing ferroptosis.

KEYWORDS alkaloids; active ingredient; colorectal cancer; mechanism; signaling pathways; berberine

结直肠癌(colorectal cancer,CRC)是全球第三大常见恶性肿瘤。2022年,我国CRC新发病例占我国全部恶性肿瘤的10.7%,仅次于肺癌;其相关死亡人数在全部恶性肿瘤死亡人数中居第4位^[1]。近年来,CRC的发病率不断攀升,严重影响了我国居民健康水平。

目前,CRC的临床治疗手段主要包括手术治疗、放

化疗、靶向治疗以及免疫治疗等。这些方法虽可在一定程度上遏制病情进展,但因术后遗症、药物毒性、耐药性、高转移率及高复发率等问题,患者生活质量往往显著下降^[2],因此临床亟需更安全有效的治疗策略。在中医理论中,CRC属“肠覃”“癥瘕”“锁肛痔”等范畴,其发病以正气亏虚、脾胃失调为本,兼夹痰湿瘀毒等病理因素,使肠道气血阻滞、瘀毒内结而成癌。临幊上常以扶正健脾为治则,兼顾清热活血、解毒散结等治法^[3]。中医药治疗CRC历史悠久,可有效减轻患者放化疗的不良反应、逆转耐药性、延长生存期并改善生活质量,已成为重要的治疗手段之一^[4]。生物碱作为中药活性成分的重要组成部分,具有结构明确、生物活性强及多靶点、多途径的作用特点,在抑制肿瘤细胞增殖、诱导凋亡与自噬等

△ 基金项目 河南省第三批中医药学科拔尖人才项目(No.豫卫中医药科教函[2025]14号);河南省中医药科学研究专项(No.2022ZY2027, No.2023ZY2103, No.2025ZY2014)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:中医药防治肛肠病。E-mail:z18567066004@163.com

通信作者 副主任医师,硕士生导师。研究方向:中医药防治肛肠病。E-mail:hnszyygzy@126.com

方面展现出突出潜力,已逐渐成为抗CRC中药活性成分的研究热点^[5]。但目前针对生物碱类成分抗CRC作用机制的系统性梳理与整合尚显不足,难以有效支撑后续深入研究与临床转化应用。为此,本文系统梳理了生物碱类中药活性成分治疗CRC的核心作用机制,旨在为中医药防治CRC的深入研究提供理论依据与思路参考。

1 CRC的关键调控机制

1.1 肿瘤细胞增殖、侵袭与转移

肿瘤细胞的增殖、侵袭与转移是CRC患者术后复发甚至死亡的主要原因,其过程受到多种信号通路及关键分子的协同调控^[6]。上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是CRC转移的核心机制,可使上皮细胞转化为运动间充质细胞,从而增强肿瘤细胞的迁移与侵袭能力^[7];而基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)作为EMT的下游效应分子,能够通过降解细胞外基质,促进肿瘤细胞迁移^[8]。核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)与信号转导及转录激活蛋白3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)的异常激活可促进上皮细胞的增殖和存活^[9],进而加速肿瘤细胞的侵袭和转移。Wnt/β-联蛋白(β-catenin)信号通路是CRC发生发展的核心驱动通路,其下游靶基因(如AXIN2、CD44、Myc、MMP2及POU5F1)可共同推动肿瘤细胞侵袭和转移^[10]。

1.2 肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡又称程序性细胞死亡,其发生过程常受到磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, 又称Akt)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、Hedgehog、STAT3等信号通路的影响。PI3K/Akt信号通路通过激活B细胞淋巴瘤2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、抑制Bcl-2相关死亡促进蛋白等机制,为细胞增殖营造有利环境^[11];在Hedgehog信号通路中,Shh、Gli1编码蛋白的过表达会上调Bcl-2表达,促进癌细胞进展^[12]。STAT3磷酸化可增加存活蛋白(survivin)的表达,抑制胱天蛋白酶(caspase)-3/7的活性,阻碍细胞凋亡的发生^[13]。当细胞凋亡机制异常、无法有效执行时,CRC细胞就会异常增殖并发生转移。因此,诱导肿瘤细胞凋亡是CRC治疗的关键策略之一。

1.3 细胞自噬

细胞自噬是细胞质中蛋白质或细胞器被囊泡包裹后,与溶酶体融合形成自噬溶酶体并降解内容物的过程^[8],由UNC-51样激酶1(UNC-51-like kinase 1, ULK1)复合体启动。在这一过程中,自噬相关基因5(autophagy-related gene, ATG5)可促进自噬体膜的延伸;而SQSTM1基因转录翻译产生的p62蛋白,作为自噬货物受体,可通过泛素结合结构域识别已发生泛素化修饰的降解底物,并借助其微管相关蛋白1轻链3

(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)结合结构域与自噬体膜上的LC3-II相互作用,将底物靶向转运至自噬体,最终随自噬体与溶酶体融合实现内容物降解。mTOR/AMP活化的蛋白质激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是调控自噬的重要通路:雷帕霉素靶蛋白复合物1激活后可磷酸化ULK1(Ser757位点)和ATG13,通过抑制ULK1复合体活性阻碍自噬^[14]。此外,p62、Beclin-1等分子也参与了自噬体膜的形成,其表达量可反映细胞自噬活性^[15]。细胞自噬作为CRC发展中的重要生物过程,具有功能双重性,在癌症不同阶段发挥抗癌或促癌作用。

1.4 细胞周期进程

细胞周期是细胞生长、DNA复制和分裂的有序调控过程,对肿瘤的发生发展至关重要。细胞周期的核心特征是一系列有序进行的事件,包括DNA合成期(S期)、有丝分裂期(M期)等,这些过程由细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)和细胞周期蛋白(cyclin)协同精确调控。CDK与cyclin可相互结合形成功能复合物,通过磷酸化下游靶蛋白驱动细胞周期进程。在此过程中,CDK抑制因子p21可通过抑制CDK的活性,负向调控细胞周期^[16]。CRC细胞周期进程调控机制异常,可促使肿瘤细胞异常增殖,进而推动CRC持续发展。

1.5 肠道菌群

肠道菌群与CRC关系密切。菌群失调可通过信号转导、炎症调控、免疫逃逸和共代谢等机制,促进肿瘤发生。具核梭杆菌、大肠埃希菌、脆弱拟杆菌等促癌细菌,能通过促进肿瘤细胞增殖、激活NF-κB信号通路、干扰细胞周期调控和凋亡进程等途径,推动肿瘤发展。而嗜酸乳杆菌等保护性细菌以及短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)等细菌代谢产物,则可通过抑制炎症反应和肿瘤细胞增殖、逆转菌群失调、激活机体抗肿瘤免疫应答等方式,阻碍肿瘤进程^[17]。因此,肠道菌群及其代谢产物在CRC的防治中展现出巨大潜力。

1.6 铁死亡

铁死亡是铁依赖的脂质过氧化物过量积累引发的调节性细胞死亡方式,其发生与铁离子、活性氧(reactive oxygen species, ROS)以及谷胱甘肽(glutathione, GSH)代谢密切相关。不稳定铁池(labile iron pools, LIP)中的游离铁离子可通过芬顿反应生成大量ROS,这些ROS可特异性氧化细胞膜磷脂中的多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA),生成脂质过氧化物。GSH可在谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)的催化作用下将毒性脂质过氧化物磷脂-多不饱和脂肪酸-氢过氧化物(phospholipid-polyunsaturated fatty acid-hydroperoxide, PL-PUFA-OOH)转化为非毒性的脂醇,从而抑制铁死亡发生。当GSH合成减少或消耗

增加导致其缺乏时,GPX4活性丧失,PL-PUFA-OH将持续积累并破坏细胞膜结构,最终导致肿瘤细胞铁死亡^[18]。

1.7 糖酵解代谢

糖酵解是肿瘤细胞的特征性代谢方式,与 Warburg 效应密切联系。在有氧条件下,肿瘤细胞可将大部分葡萄糖代谢为丙酮酸(pyruvic acid, PYR),PYR 在乳酸脱氢酶的作用下被还原为乳酸(lactic acid, LA),此过程可分为肿瘤细胞提供代谢能量,满足其快速增殖的需求^[19]。己糖激酶 2(hexokinase 2, HK2)在这一过程中发挥着重要作用,其能将葡萄糖磷酸化为葡萄糖-6-磷酸(glucose-6-phosphate, G6P),不仅为糖酵解后续反应提供关键底物,还可通过结合线粒体膜维持细胞能量稳态,促进肿瘤细胞增殖^[20]。在肿瘤微环境中,糖酵解产生的大量 LA 会破坏细胞外基质结构,同时抑制免疫细胞的抗肿瘤功能,并增强肿瘤细胞的迁移和侵袭能力。因此,靶向调控糖酵解代谢途径可能成为 CRC 治疗的潜在策略。

2 生物碱类成分抗 CRC 的作用机制

2.1 抑制肿瘤细胞增殖、侵袭与转移

研究发现,苦豆碱可通过降低白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、磷酸化 Janus 激酶 1(phosphorylated-Janus kinase 1, p-JAK1)、p-STAT3 表达,抑制 IL-6/JAK1/STAT3 信号通路,下调增殖细胞核抗原的表达,从而抑制原发性 CRC 细胞 SW480 增殖^[21]。韩秋荣^[22]发现,澳洲茄边碱可通过降低 p-mTOR 的表达,抑制 mTOR 信号通路,上调 E-钙黏蛋白(cadherin)的表达,下调 N-cadherin、波形蛋白(vimentin)、MMP9、细胞增殖抗原 Ki-67 的表达,进而抑制人类和鼠类 CRC 细胞 LoVo、HCT8、CT26 的 EMT 进程及其增殖能力。陈宁宁等^[6]研究发现,小檗碱可联合吴茱萸碱通过降低 PI3K、Akt 的表达,抑制 PI3K/Akt 信号通路,上调 E-cadherin 的表达,下调 N-cadherin 的表达,降低原发性 CRC 细胞 HCT116、RKO 的增殖能力和划痕愈合率,减少穿膜细胞数,发挥协同抗 CRC 作用。李石英^[23]发现,小檗碱还可通过下调长链非编码 RNA 的表达,进而抑制 Wnt/β-catenin 信号通路,降低 Wnt 家族成员(WNT)2B、WNT10A、β-catenin 及其下游靶基因 AXIN2、POU5F1、CD44 的表达,从而减弱 CRC 细胞 SW620、HT-29 的活性及克隆能力,抑制其增殖。还有研究发现,吴茱萸次碱可通过降低 p-NF-κB、p-STAT3 的表达,抑制 NF-κB/STAT3 信号通路,削弱 HCT116、SW480 细胞的迁移和侵袭能力^[24];苦参碱可通过下调血管内皮生长因子、MMP9 的表达^[25],或上调磷酸酶和张力蛋白同源物的表达,下调微核糖核酸(microRNA, miR)-10b-5p 的表达,抑制 HT-29、DLD1 细胞迁移和侵袭^[26];喜树碱联合黑树莓花青素可降低 SW480、Caco2 细胞存活率,抑制 CRC 细胞增殖^[27]。巴豆生物碱

可剂量依赖性上调 miR-4317 的表达,抑制 SW620 细胞克隆,抑制 CRC 细胞的增殖能力^[28];马钱子生物碱可通过降低磷酸化的低密度脂蛋白受体相关蛋白 6 的表达,抑制 Wnt/β-catenin 信号通路,上调 Dickkopf-1 蛋白和肿瘤性息肉病 coli 蛋白的表达,下调配对样同源结构域转录因子 2 β-catenin、细胞性髓细胞瘤癌基因(cellular myelocytomatosis oncogene, c-Myc)和 MMP2 的表达,抑制 SW480、DLD1 和 LoVo 细胞的生长^[29]。

2.2 诱导肿瘤细胞凋亡

谭苗等^[30]研究发现,乙氧基二氢血根碱可通过降低磷酸化的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、磷酸化的 Akt、磷酸化的细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)的表达,抑制 EGFR/Akt/ERK 信号通路,增加线粒体通透性,降低线粒体膜电位,促进聚腺苷二磷酸核糖聚合酶的条带切割,通过线粒体途径诱导 RKO、HRT18 细胞凋亡。还有研究发现,小檗碱可通过降低 p-mTOR 的表达,抑制 mTOR 信号通路,上调切割型 caspase-3/8(cleaved-caspase-3/8) 的表达,提高 HCT116 细胞凋亡率^[31];吴茱萸碱可通过下调 c-Myc、平滑肌瘤相关蛋白(smoothened, Smo)、胶质瘤相关癌基因 1、音猬因子的表达,抑制 Hedgehog 信号通路,上调 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax) 的表达,下调 Bcl-2 的表达,诱导 HCT116 细胞凋亡^[32];吴茱萸次碱联合 5-氟尿嘧啶可通过降低 p-STAT3 及其下游分子 c-Myc、CDK4 的表达,抑制 STAT3 信号通路,上调 caspase-3 的表达,下调 Bcl-2 的表达,诱导 HCT116、HT-29 及 SW480 细胞凋亡,且作用强于吴茱萸次碱或 5-氟尿嘧啶单用^[33];盐酸石蒜碱可下调环状 RNA SEPT9(circSEPT9)的表达,靶向上调 miR-654-5p 的表达,通过调控 circSEPT9/miR-654-5p 分子轴上调促凋亡蛋白 cleaved-caspase-3/9 的表达,诱导 SW620 细胞凋亡^[34]。

2.3 诱导肿瘤细胞自噬

莲心碱可通过上调 LC3B-II、p62 的表达,呈剂量依赖性地诱导 HCT116、LoVo 细胞自噬小体积累,同时下调低氧诱导因子-1α 表达并抑制自噬通量;与奥沙利铂联用后,莲心碱可进一步诱导 CRC 细胞自噬及逆转细胞对奥沙利铂的耐药性^[35]。钩藤碱可通过剂量地依赖性上调 ULK1(Ser556)、p62、LC3B 的表达,下调 ULK1(Ser757)的表达,促进自噬溶酶体形成,诱导 HCT116、SW480、SW620 细胞自噬^[36]。氧化苦参碱可通过下调富含亮氨酸的三角状五肽重复序列蛋白的表达,上调 ATG5、ATG7、LC3-II、p62 的表达,促进 Parkin 向线粒体转位,增强 SW620、HCT116 细胞线粒体自噬^[37]。血根碱可通过增强 p-AMPK 的表达,降低 p-mTOR 的表达,激活 AMPK/mTOR 信号通路,并上调 p62、Beclin-1 的表达,诱导 CRC 类器官发生自噬^[38]。Xia 等^[39]研究发现,胡

椒碱能够下调 p-Akt、p-mTOR 的表达,抑制 Akt/mTOR 信号通路,同时上调 LC3-II、p62、Beclin-1 的表达,从而诱导 HCT116、SW480 细胞自噬。

2.4 阻滞肿瘤细胞周期进程

Sun 等^[40]研究发现,小檗碱可通过上调融合蛋白抑制因子的表达,下调音猬因子、Smo、胶质瘤相关癌基因 1、c-Myc 的表达,抑制 Hedgehog 信号通路,降低 cyclin D1 的表达,使 HCT116、SW480 细胞周期停滞于 G₀/G₁ 期。Gui 等^[41]研究证实,小檗碱可通过靶向结合胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 3 (insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 3, IGF2BP3),促进三联基序蛋白 21 介导的 IGF2BP3 泛素化及蛋白酶体降解,下调 CDK4、cyclin D1 的表达并降低其 mRNA 稳定性,从而阻滞 HCT116、SW620 细胞于 G₁/S 期。Byun 等^[42]研究发现,吴茱萸次碱可通过降低 β -catenin、c-Myc、cyclin D1、survivin 的表达,抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路,上调 p21 的表达,下调 cyclin E、cyclin D1、CDK2、CDK4、CDK6 的表达,诱导 Ls174T 细胞阻滞于 G₀/G₁ 期。Liu 等^[43]实验证实,小檗碱可通过降低 p-Akt 及 EGFR 等受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK) 的表达,抑制 RTK/Akt 信号通路,上调 p21 的表达,下调 cyclin E1、cyclin D1、CDK6 的表达,诱导 HT-29 细胞阻滞于 G₁/S 期。

2.5 调节肠道菌群

研究发现,小檗碱能够显著改善肠道菌群结构:一方面,小檗碱能够选择性富集阿克曼菌、副杆菌属、*Allobaculum* 等有益菌群,降低志贺氏菌属、*Clostridium sensu stricto*、另枝菌属、*Dubosiella*、*Alloprevotella* 等有害菌丰度^[44–45];另一方面,小檗碱还能通过抑制 NF- κ B 信号通路的活化,系统性调节肠道菌群在门水平上的组成,具体表现为显著增加罗斯氏菌属、真杆菌属、瘤胃球菌科等有益菌的丰度,提升 SCFAs 产量,并减少图里西杆菌属、鼠杆菌属、丹毒丝菌属等促进 CRC 进展的有害菌属,以及臭味杆菌属、穆里杆菌属、副萨特氏菌属等促炎菌属的丰度,从而纠正 CRC 小鼠的肠道微环境紊乱,恢复肠道菌群平衡,进而发挥抗 CRC 作用^[46]。

2.6 诱导肿瘤细胞铁死亡

张银亮等^[47]研究发现,血根碱能够上调 E3 泛素连接酶 STUB1 的表达,使 GPX4 经泛素化降解而表达下调,进而诱导 SW620、HCT116 细胞内 LIP、ROS、丙二醛水平升高,GSH 水平下降,引发氧化应激,并增加脂质过氧化产物,从而诱导 SW620、HCT116 细胞发生铁死亡。吴俊宏^[48]发现,澳洲茄边碱能够抑制谷胱甘肽合成酶 (glutathione synthase, GSS) 和 GPX4 的表达,减少 GSH 合成,导致脂质过氧化产物积累,破坏细胞膜的完整性;同时,澳洲茄边碱还能呈剂量依赖性地升高 ROS 水平,加剧氧化应激,最终诱导 HCT116、HCT8 细胞发生铁死亡。

2.7 干扰肿瘤细胞糖酵解

唐建等^[49]研究发现,青藤碱可通过下调 HK2 的表达,降低 HT29、HCT116、SW480、SW620、LS513 等 CRC 细胞对 2-脱氧-D-葡萄糖的摄取量及 LA 水平,抑制 HT29、HCT116 等细胞的糖酵解过程,从而发挥抗 CRC 作用。木兰花碱可通过下调 ROS 水平及 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物 (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, KRAS)、p-AMPK 蛋白的表达,抑制 ROS/KRAS/AMPK 信号通路,进而降低 SW480 细胞的葡萄糖摄取量及 LA 生成量,从而抑制其糖酵解过程^[50]。

生物碱类成分抗 CRC 的作用机制见图 1。

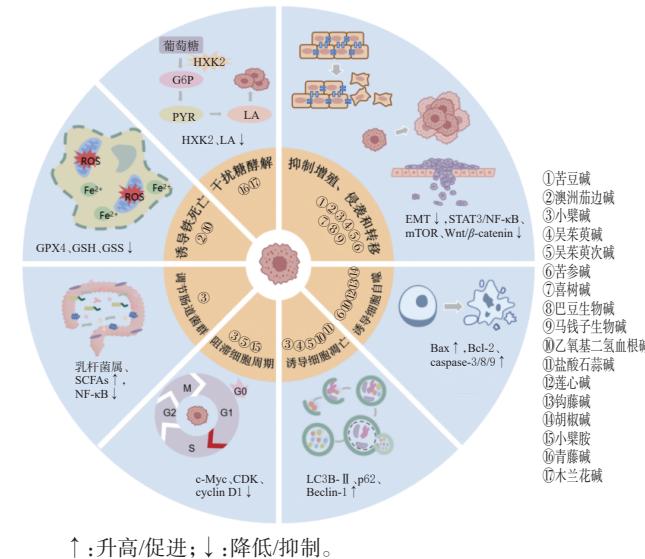


图 1 生物碱类成分抗 CRC 作用机制

3 结语与展望

中药的生物碱类成分凭借多靶点、多通路协同作用机制,兼具低毒性及低耐药性的优势,在抑制 CRC 的发生发展方面展现出巨大潜力。本文综述发现,生物碱类成分抗 CRC 作用机制主要集中在抑制肿瘤细胞增殖、侵袭与转移,诱导细胞凋亡与自噬,阻滞细胞周期进程,调节肠道菌群,诱导细胞铁死亡,以及抑制细胞糖酵解等。其中,抑制细胞增殖、侵袭与转移的研究较多。在信号通路方面,生物碱类成分主要是通过调控 mTOR、Wnt/ β -catenin、STAT3 等关键信号通路发挥抗 CRC 作用,其中 mTOR 信号通路处于核心地位。此外,部分生物碱表现出多途径协同的抗 CRC 作用,例如小檗碱可同时抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡、阻滞细胞周期并调节肠道菌群;吴茱萸碱可同时抑制细胞增殖和诱导细胞自噬;血根碱则可同时诱导细胞自噬与铁死亡。在联合用药方面,已报道的有吴茱萸次碱与 5-氟尿嘧啶^[33]、莲心碱与奥沙利铂联用^[35],对抗 CRC 具有协同增效作用。

尽管生物碱类成分抗 CRC 的作用机制研究逐渐深入,但仍面临许多不足:(1)目前机制研究主要集中在抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡和自噬等经典机制,而

在调节肠道菌群、诱导细胞铁死亡、抑制细胞糖酵解等前沿抗癌机制以及免疫调控与逆转耐药方面的研究不足;(2)多数研究仍停留在体外实验阶段,动物模型与临床研究相对匮乏,限制了其临床转换价值;(3)信号通路主要集中于mTOR、Wnt/β-catenin、STAT3等经典信号通路,其他通路及其协同机制解析不充分,难以全面揭示生物碱类成分抗CRC作用的分子机制。

未来研究应结合中药传统典籍与现代高通量筛选技术,系统挖掘不同来源的生物碱类成分;进一步运用代谢组学、蛋白质组学等前沿技术,深入探究其在调节肠道菌群、诱导细胞铁死亡、干扰细胞糖酵解等前沿机制中的作用;并加强其与化疗药物及免疫抑制剂的协同效应和逆转耐药研究;同时加强体内外实验的衔接与转化,提升其临床应用价值;还可借助生物信息学分析与实验验证相结合的策略,系统解析多通路协同机制,通过多学科交叉融合推动生物碱类成分在CRC防治中的理论创新与临床实践。

参考文献

- [1] 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.
- [2] HAYNES J, MANOGARAN P. Mechanisms and strategies to overcome drug resistance in colorectal cancer[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(5):1988.
- [3] 余永鑫,姜宇朗,孙明瑜,等.国医大师刘嘉湘从正邪均势辨治肠癌临证经验探讨[J/OL].中华中医药学刊,2025: 1-11[2025-08-04]. <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=ZYHS20250717001&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ>.
- [4] CHEN J F, WU S W, SHI Z M, et al. Traditional Chinese medicine for colorectal cancer treatment: potential targets and mechanisms of action[J]. Chin Med, 2023, 18(1):14.
- [5] 刘新月,陈乐乐,孙鹏,等.中药生物碱抗肿瘤作用研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2023, 29(13):264-272.
- [6] 陈宁宁,蒋义芳,杨懿,等.小檗碱与吴茱萸碱联用对结直肠癌细胞迁移、侵袭能力的影响[J].中国实验方剂学杂志,2022, 28(24):98-104.
- [7] JI B, FENG Y F, SUN Y, et al. GPR56 promotes proliferation of colorectal cancer cells and enhances metastasis via epithelial-mesenchymal transition through PI3K/Akt signaling activation[J]. Oncol Rep, 2018, 40(4):1885-1896.
- [8] 李朝阳,林义办,郭校锡,等.直肠癌患者血清及组织MMP和TIMP的表达情况及与疾病分期的关系探究[J].中国医学创新,2021, 18(16):35-39.
- [9] CALLEJAS B E, MENDOZA-RODRÍGUEZ M G, VILLAMAR-CRUZ O, et al. Helminth-derived molecules inhibit colitis-associated colon cancer development through NF-κB and STAT3 regulation[J]. Int J Cancer, 2019, 145(11):3126-3139.
- [10] BIAN J, DANNAPPEL M, WAN C H, et al. Transcrip-
- tional regulation of Wnt/β-catenin pathway in colorectal cancer[J]. Cells, 2020, 9(9):2125.
- [11] LAVOIE H, GAGNON J, THERRIEN M. ERK signalling: a master regulator of cell behaviour, life and fate[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(10):607-632.
- [12] 张梦,何曼,孙强,等.基于Hedgehog信号通路的熊果酸诱导结直肠癌SW480细胞凋亡的机制研究[J].中草药,2021, 52(8):2365-2373.
- [13] CORTÉS-BALLINAS L, LÓPEZ-PÉREZ T V, ROCHA-ZAVALET A L. STAT3 and the STAT3-regulated inhibitor of apoptosis protein survivin as potential therapeutic targets in colorectal cancer: review[J]. Biomed Rep, 2024, 21(6):175.
- [14] FOERSTER E G, MUKHERJEE T, CABRAL-FERNANDES L, et al. How autophagy controls the intestinal epithelial barrier[J]. Autophagy, 2022, 18(1):86-103.
- [15] TANG Y F, ZHANG Y B, LIU S P, et al. 14-3-3ζ binds to and stabilizes phospho-Beclin 1^{S295} and induces autophagy in hepatocellular carcinoma cells[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(1):954-964.
- [16] JAMASBI E, HAMELIAN M, HOSSAIN M A, et al. The cell cycle, cancer development and therapy[J]. Mol Biol Rep, 2022, 49(11):10875-10883.
- [17] QU R Z, ZHANG Y, MA Y P, et al. Role of the gut microbiota and its metabolites in tumorigenesis or development of colorectal cancer[J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(23): e2205563.
- [18] WANG Y H, ZHANG Z Y, SUN W C, et al. Ferroptosis in colorectal cancer: potential mechanisms and effective therapeutic targets[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 153: 113524.
- [19] 胡俊聪,李军祥,董玥,等.乳酸化修饰在结直肠癌进展中的研究现状[J].中国中西医结合消化杂志,2025, 33(4):469-473.
- [20] MAGALHÃES R S S, BOECHAT F C, BRASIL A A, et al. Hexokinase 2: the preferential target of trehalose-6-phosphate over hexokinase 1[J]. J Cell Biochem, 2022, 123(11):1808-1816.
- [21] 伊亮,李伟东,王有,等.苦豆碱调节IL-6/JAK1/STAT3信号通路对结直肠癌细胞增殖、凋亡和免疫逃逸的影响[J].中国免疫学杂志,2024, 40(7):1436-1440.
- [22] 韩秋荣.澳洲茄边碱抑制结直肠癌细胞增殖和转移的机制研究[D].天津:天津中医药大学,2024.
- [23] 李石英.小檗碱通过lincROR/miR-145/Wnt/β-catenin信号轴抑制结直肠癌的增殖功能研究[D].广州:南方医科大学,2022.
- [24] CHAN S X, SUN R, TU X C, et al. Rutaecarpine suppresses the proliferation and metastasis of colon cancer cells by regulating the STAT3 signaling[J]. J Cancer, 2022, 13(3):847-857.
- [25] 曹强.苦参碱对结直肠癌小鼠移植瘤生长及VEGF、

- MMP9表达的影响[J]. 吉林医学, 2024, 45(4):766-769.
- [26] CHENG Y, YU C, LI W B, et al. Matrine inhibits proliferation, invasion, and migration and induces apoptosis of colorectal cancer cells via miR-10b/PTEN pathway[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2022, 37(10):871-881.
- [27] 刘月, 李鑫, 庞文倩, 等. 黑树莓花青素联合奥沙利铂或喜树碱通过Akt信号通路协同增强结直肠癌化疗药物的治疗效果及作用机制研究[J]. 中草药, 2022, 53(16): 5044-5051.
- [28] 孔令甲, 赵维波, 刘英超, 等. 巴豆生物碱调控miR-4317对结直肠癌SW620细胞增殖和凋亡的影响及机制[J]. 河北医药, 2022, 44(21):3235-3238.
- [29] REN H, ZHAO J P, FAN D S, et al. Alkaloids from nux vomica suppresses colon cancer cell growth through Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Phytother Res, 2019, 33 (5):1570-1578.
- [30] 谭苗, 钱琛, 向可, 等. 乙氧基二氢血根碱靶向EGFR抑制结直肠癌细胞恶性生物学行为并诱导凋亡的机制研究[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2024, 53(3): 328-337.
- [31] 陈姿含, 闫秋莹, 顾俊菲, 等. 小檗碱通过激活自噬诱导caspase依赖性凋亡发挥抗结直肠癌作用[J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(1):21-31.
- [32] 孙强, 刘茂伦, 杨寒, 等. 吴茱萸碱通过调控Hedgehog信号通路诱导结直肠癌HCT-116细胞凋亡的研究[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(1):71-77.
- [33] 俞振. 吴茱萸次碱联合5-氟尿嘧啶通过抑制STAT3调节蛋白协同抑制结直肠癌细胞生长[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2023.
- [34] 周晓华, 李合. 盐酸石蒜碱通过调控circSEPT9/miR-654-5p影响结直肠癌SW620细胞增殖及凋亡的机制[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2022, 51(1):44-49.
- [35] 冯志强. 莲心碱通过靶向HIF-1 α 抑制自噬协同奥沙利铂在结直肠癌中发挥疗效[D]. 天津: 天津中医药大学, 2024.
- [36] 陆佳. 钩藤碱抑制PDHK1抗结直肠癌转移的分子机制研究[D]. 天津: 天津中医药大学, 2022.
- [37] LIANG L, SUN W, WEI X, et al. Oxymatrine suppresses colorectal cancer progression by inhibiting NLRP3 inflammasome activation through mitophagy induction *in vitro* and *in vivo*[J]. Phytother Res, 2023, 37(8):3342-3362.
- [38] 徐志东, 周军伟, 倪超, 等. 血根碱对患者源性结直肠癌类器官生长的影响[J]. 中国药理学通报, 2024, 40(4): 652-661.
- [39] XIA J Y, GUO P J, YANG J, et al. Piperine induces autophagy of colon cancer cells: dual modulation of Akt/mTOR signaling pathway and ROS production[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2024, 728:150340.
- [40] SUN Q, TAO Q, MING T Q, et al. Berberine is a suppressor of Hedgehog signaling cascade in colorectal cancer[J]. Phytomedicine, 2023, 114:154792.
- [41] GUI Z W, LI J W, LI J, et al. Berberine promotes IGF2BP3 ubiquitination by TRIM21 to induce G₁/S phase arrest in colorectal cancer cells[J]. Chem Biol Interact, 2023, 374:110408.
- [42] BYUN W S, BAE E S, KIM W K, et al. Antitumor activity of rutaecarpine in human colorectal cancer cells by suppression of Wnt/ β -catenin signaling[J]. J Nat Prod, 2022, 85(5):1407-1418.
- [43] LIU L, LIANG D, ZHENG Q, et al. Berbamine dihydrochloride suppresses the progression of colorectal cancer via RTKs/Akt axis[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 303: 116025.
- [44] CHEN H T, YE C X, WU C H, et al. Berberine inhibits high fat diet-associated colorectal cancer through modulation of the gut microbiota-mediated lysophosphatidylcholine[J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(7):2097-2113.
- [45] SUN Q, YANG H, LIU M L, et al. Berberine suppresses colorectal cancer by regulation of Hedgehog signaling pathway activity and gut microbiota[J]. Phytomedicine, 2022, 103:154227.
- [46] CHEN H T, YE C X, CAI B Y, et al. Berberine inhibits intestinal carcinogenesis by suppressing intestinal pro-inflammatory genes and oncogenic factors through modulating gut microbiota[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1):566.
- [47] 张银亮, 骆泽谭, 赵睿, 等. 血根碱通过调控STUB1/GPX4诱导直肠癌细胞发生铁死亡[J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(8):1537-1544.
- [48] 吴俊宏. 澳洲茄边碱抑制结直肠癌肝转移的作用及机制研究[D]. 赣州: 赣南医学院, 2023.
- [49] 唐建, 刘登亮, 邹滢滢, 等. 青藤碱作用于糖酵解关键酶对结直肠癌细胞凋亡的影响[J]. 中国药物应用与监测, 2024, 21(3):295-300.
- [50] 刘璨, 刘艾鑫, 姜昌镐. 木兰花碱通过ROS/KRAS/AMPK抑制结直肠癌SW480细胞干性特征和糖酵解[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(3):344-347.

(收稿日期:2025-08-13 修回日期:2025-12-02)

(编辑:邹丽娟)