

基于肿瘤微环境探讨中药干预结直肠癌转移的研究进展^Δ

王 宇^{1*}, 张境怡¹, 吴思雨¹, 隋博文^{2#} (1. 黑龙江中医药大学第一临床医学院, 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院肿瘤一科, 哈尔滨 150040)

中图分类号 R285; R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)12-1648-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.12.22



摘要 结直肠癌起病隐匿, 部分患者在确诊时已经发生局部浸润或转移, 影响治疗策略的选择及生存预后。肿瘤微环境不仅是肿瘤细胞生存的基础条件, 更是驱动其发生局部浸润与远处转移的核心调控因素。本文综述了中药调控肿瘤微环境抑制结直肠癌转移的机制, 发现黄芪多糖、益母草碱、山柰酚等中药活性成分, 以及健脾解毒方等中药复方可通过调控免疫抑制、炎症反应、肠道微生态紊乱、异常血管生成及细胞外基质稳态失衡等肿瘤微环境关键环节抑制结直肠癌转移。但目前相关研究仍以细胞和动物实验为主, 临床循证证据有限, 且机制研究多集中于单一通路, 未来研究需结合多组学技术与系统生物学方法, 系统解析中医药调控结直肠癌肿瘤微环境以抑制转移的关键靶点及作用网络。

关键词 结直肠癌; 肿瘤转移; 肿瘤微环境; 中药活性成分; 中药复方

Research progress on traditional Chinese medicine interventions in colorectal cancer metastasis based on tumor microenvironment

WANG Yu¹, ZHANG Jingyi¹, WU Siyu¹, SUI Bowen² (1. The First Clinical Medical College, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China; 2. Dept. of Oncology I, the First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

ABSTRACT Colorectal cancer has an insidious onset, and some patients have already developed local invasion or metastasis at the time of diagnosis, which affects treatment strategy selection and survival prognosis. The tumor microenvironment is not only the basic condition for tumor cell survival but also the core regulatory factor driving their local invasion and distant metastasis. This article reviewed the mechanisms by which traditional Chinese medicine regulates the tumor microenvironment to inhibit colorectal cancer metastasis. It was found that traditional Chinese medicine active ingredients such as astragalus polysaccharides, leonurine, kaempferol, etc., as well as traditional Chinese medicine formulas such as Jianpi jiedu formula, can inhibit colorectal cancer metastasis by regulating key links of the tumor microenvironment, including immunosuppression, inflammatory response, intestinal microecological disorder, abnormal angiogenesis, and extracellular matrix homeostasis imbalance. However, current related research was still mainly based on cell and animal experiments, with limited clinical evidence-based data, and mechanistic studies mostly focused on single signaling pathways. Future research should integrate multi-omics technologies and systems biology methods to systematically elucidate the key targets and action networks through which traditional Chinese medicine regulates the colorectal cancer tumor microenvironment to combat metastasis.

KEYWORDS colorectal cancer; tumor metastasis; tumor microenvironment; traditional Chinese medicine active ingredients; traditional Chinese medicine formulas

结直肠癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 发病率和死亡率均位居前列, 严重威胁公众健康^[1]。肿瘤转移是导致结直肠癌患者死亡的主要原因, 也是影响患者长期生存率和预后的关键因素^[2]。已有研究表明, 结直肠癌转移与肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)密切相

关。TME是由肿瘤细胞与其周围多种非恶性基质成分共同构成的复杂动态网络, 主要包括免疫细胞、癌症相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)、异常血管系统、重塑的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)以及多种可溶性因子和代谢产物^[3]。近年来, TME在结直肠癌转移中的作用越来越受到重视, 调控TME已成为抑制结直肠癌转移的重要策略之一^[4]。中医学强调整体观念, 认为结直肠癌的发生发展及转移多与正气亏虚、邪毒内伏、痰湿瘀热互结有关, 治疗应以扶正培本为核心, 兼顾活血化瘀、清热解毒、散结消积等以恢复机体内环境平衡并抑制转移。上述认识与现代医

^Δ 基金项目 国家科技重大专项 (No. 2025ZD0551700, No. 2025ZD0551701)
* 第一作者 硕士研究生。研究方向: 中西医结合治疗呼吸系统疾病。E-mail: 2625631312@qq.com
通信作者 主任医师, 博士生导师。研究方向: 中西医结合治疗恶性肿瘤。E-mail: suibowen79@126.com

学通过调控TME以抑制肿瘤转移的思路具有内在一致性。现有研究表明,中医药在抑制结直肠癌转移方面显示出一定优势,但其作用机制尚未完全阐明。基于此,本文以TME为切入点,系统综述中药干预结直肠癌转移的相关研究进展,以期对结直肠癌转移的机制研究及中医药临床防治提供理论参考。

1 TME介导结直肠癌转移的分子机制

结肠正常的生理微环境由肠上皮屏障、黏液防御系统、肠道微生态及局部免疫网络共同构成,形成低炎症、免疫耐受、稳定平衡的动态调控系统^[5]。在遗传易感、慢性炎症、肠道菌群失衡及环境因素等共同作用下,肠道微环境稳态被破坏,伴随上皮屏障受损、免疫调控失衡及促炎信号持续激活,使局部环境由生理性低炎症状态逐步转化为慢性炎症与免疫抑制并存的TME。在此过程中,免疫抑制、炎症反应、肠道微生态紊乱、异常血管生成、ECM稳态失衡等多层级改变共同塑造肿瘤转移前微环境,进而促进肿瘤细胞的生长与侵袭^[6]。

1.1 免疫抑制促进结直肠癌转移

在结直肠癌TME中,持续抑制免疫监视功能是肿瘤发生侵袭转移的生物学基础。调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)、髓源抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)以及M2型肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)等免疫抑制细胞大量富集,形成免疫抑制细胞网络。肿瘤外泌体可携带微小RNA等核酸分子,激活信号转导及转录活化因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)等多条免疫抑制相关信号通路,一方面促进免疫抑制细胞募集与表型极化,另一方面诱导白细胞介素10(interleukin-10, IL-10)、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)等抑炎因子分泌,进而抑制CD8⁺T细胞和自然杀伤细胞的抗肿瘤效应^[7]。IL-6与IL-6R/gp130复合物结合后能够激活Janus激酶1(Janus kinase 1, JAK1)并磷酸化STAT3, STAT3进入细胞核后可上调免疫抑制因子程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)与IL-10的表达,并诱导Tregs和MDSCs积聚、M2型TAMs极化与CAFs活化,重塑促转移TME^[8]。同时,程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)/PD-L1、细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4等持续激活,造成肿瘤浸润淋巴细胞功能耗竭,进一步增强肿瘤免疫逃逸效应^[9]。上述机制协同作用,使TME逐渐演变为以免疫耐受和免疫逃逸为特征的免疫抑制微环境,为肿瘤细胞在循环系统中的存活及远处定植提供有利条件,最终促进肿瘤转移^[10]。

1.2 炎症反应促进结直肠癌侵袭扩散

由免疫-肿瘤相互作用网络介导的炎症级联反应,是结直肠癌获得侵袭性表型的关键驱动力。TAMs及中性粒细胞等可持续释放IL-6、肿瘤坏死因子 α (tumor ne-

crosis factor- α , TNF- α)及IL-17等促炎因子,通过激活核因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)、STAT3及磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)等信号通路,诱导肿瘤细胞发生上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)^[11],从而减弱其黏附能力并增强其迁移侵袭能力,这是结直肠癌转移的重要机制^[12]。经典NF- κ B通路激活能上调TNF- α 、IL-1 β 及IL-6等炎症因子表达,经IL-6/STAT3通路形成促炎正反馈环路;同时上调EMT相关转录因子及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)表达,诱导免疫抑制细胞积聚,最终重塑促转移TME^[13]。在炎症信号持续作用下,下调E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达,上调N-cadherin、波形蛋白及锌指转录因子(Snail)等间质标志物,可减弱肿瘤细胞间的黏附能力并获得更强的迁移与侵袭表型^[12]。此外,慢性炎症可诱导MMPs大量分泌,促进ECM降解与重塑,为结直肠癌细胞脱落、新生血管生成、远处转移灶形成提供有利条件,这也是TME促转移效应的重要组成部分^[14]。

1.3 肠道微生态紊乱推动结直肠癌转移演进

肠道微生态紊乱是结直肠癌TME异常的重要特征。在结直肠癌转移过程中,以具核梭杆菌为代表的促癌菌群大量富集,其分泌的黏附素可激活 β -连环蛋白(β -catenin)通路,同时还能通过Toll样受体4/NF- κ B/STAT3级联反应诱导促炎因子释放,进而促进免疫抑制细胞聚集^[15]。益生菌群丰度下降可导致短链脂肪酸等关键代谢产物减少,从而削弱其对EMT相关转录因子的抑制作用,增强肿瘤细胞的转移能力^[16]。此外,特定的大肠埃希菌可破坏肠道血管屏障,促进细菌播散,并诱导远处器官形成转移前TME,为肿瘤细胞远处定植提供有利条件^[17]。上述研究表明,肠道微生态在结直肠癌TME中既影响局部炎症,又调控免疫失衡与远处定植,肠道微生态紊乱是导致TME异常与肿瘤转移的重要因素。

1.4 异常血管生成加速结直肠癌播散与定植

异常血管生成是结直肠癌发生转移的关键推动因素之一。受TME中高浓度血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等驱动,肿瘤血管呈现迂曲、周细胞覆盖缺失及基底膜不完整等未成熟特征^[18]。这种异常血管系统不仅能直接促进肿瘤细胞的血管内渗,其低灌注、高通透性特征还可导致局部缺氧^[19]。低氧TME下,缺氧诱导因子1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)稳定积累并上调VEGF表达,可促进异常血管生成和血管通透性增加;同时, HIF-1 α /VEGF通路还可持续激活EMT及代谢重编程,促进促转移TME形成,增强肿瘤细胞的侵袭、迁移及远处定植能力,推动结直肠癌转移进程^[20]。此外,结直肠癌细胞可通过释放外泌体远程作用于肝脏等转移易感器官,诱导

局部ECM重塑及血管功能改变,构建转移前TME。局部血管异常与远处微环境调控的协同作用,共同促进了结直肠癌远处转移的发生发展^[21]。

1.5 ECM稳态失衡增强结直肠癌侵袭能力

ECM及其稳态维持在抑制肿瘤细胞扩散中发挥屏障作用。在结直肠癌TME中,TGF- β /Smad通路可促进CAFs活化、胶原沉积和ECM重塑,并通过上调EMT转录因子,增强肿瘤细胞的侵袭性^[22]。Wnt/ β -catenin通路可促使 β -catenin累积入核,上调EMT转录因子,增强肿瘤细胞与CAFs的相互作用并诱导MMPs表达,以参与ECM重塑,协同构建有利于肿瘤转移的TME^[23]。异常重塑并硬化的ECM可激活黏着斑激酶/Ras同源基因家族成员A/Rho相关卷曲螺旋形成蛋白激酶(focal adhesion kinase/Ras homolog family member A/Rho-associated coiled-coil containing protein kinase, FAK/RhoA/ROCK)等机械转导信号通路,促进细胞骨架重构、EMT维持及基底膜破坏,从而增强肿瘤细胞侵袭能力^[24]。此外,ECM持续重塑还可能影响免疫细胞的空间分布,为肿瘤细胞进入血液循环提供相对低阻力通道,在结直肠癌侵袭扩散过程中发挥重要作用^[25]。

综上,结直肠癌TME是由免疫抑制、炎症反应、肠道微生态紊乱、异常血管生成及ECM稳态失衡等共同作用形成的动态网络。肠道微生态紊乱可诱导促炎因子释放和免疫抑制细胞募集,削弱机体抗肿瘤免疫应答;而炎症因子又会上调EMT和MMPs表达,促进ECM降解与重构;异常血管导致的局部缺氧可通过HIF-1 α /VEGF通路促进CAFs活化、ECM硬化及肿瘤细胞侵袭;重塑后的ECM和缺氧环境又反向加剧免疫抑制与炎症反应,形成正反馈环路,共同构建了促进结直肠癌侵袭、循环存活和远处定植的促转移TME。结直肠癌促转移TME形成的示意图见图1。

2 中药靶向TME抑制结直肠癌转移的药理机制

2.1 中药活性成分

越来越多的研究表明,单味中药及其活性成分在抑制结直肠癌转移过程中具有重要作用,可通过改善免疫抑制状态、调控炎症反应、重塑基质微环境及抑制异常血管生成等途径,干预结直肠癌转移关键环节,从而削弱肿瘤细胞的侵袭性和转移潜能。

2.1.1 多糖类

黄芪多糖是黄芪的主要活性成分,在结直肠癌肝转移小鼠模型中可通过抑制TGF- β /Smad信号通路的激活,阻止结直肠癌细胞的EMT,同时调节TAMs、Tregs及CAFs活性,降低IL-6和VEGF水平,实现免疫调节及ECM重塑,减少结直肠癌转移的发生^[26]。车前草多糖是车前子的主要活性成分,可抑制炎症相关性结直肠癌(colitis-associated colorectal cancer, CAC)小鼠TNF- α 表达和其介导的NF- κ B活化,降低IL-1 β 、IL-6、 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、TNF- α 水平,从而改善促转移炎症TME^[27]。

2.1.2 生物碱类

益母草碱是中药益母草的主要活性成分,在结直肠癌小鼠模型中能够靶向RhoA/ROCK信号通路,抑制细胞骨架重构及MMPs表达,阻断CAFs介导的ECM重塑过程,减少TME中侵袭性基质生成,进而抑制肿瘤转移相关表型^[28]。小檗碱是中药黄连等清热类中药的主要活性成分,能够降低结直肠癌小鼠原发肿瘤组织及血清中TGF- β 水平,逆转EMT表型;同时,能够降低血清中TNF- α 、IL-6和IL-1 β 水平,改善转移相关炎症TME,减轻结直肠癌促转移的免疫抑制状态,抑制结直肠癌的转移进程^[29]。

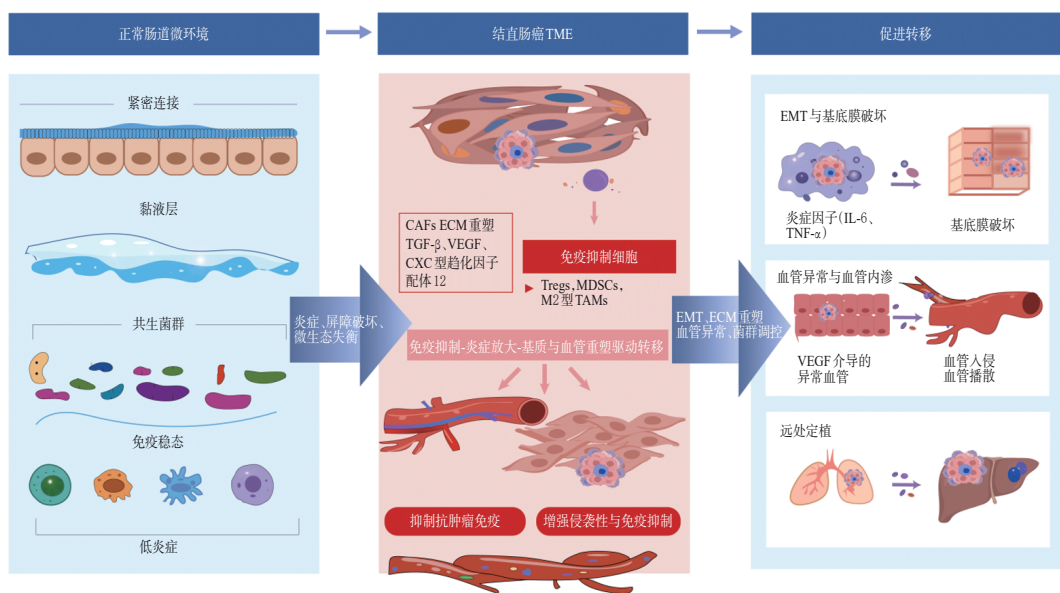


图1 结直肠癌促转移TME形成的示意图

2.1.3 黄酮类

山柰酚广泛存在于多种中药及植物性食物中,在结直肠癌肺转移小鼠模型中可下调 circ_0000345 的表达,抑制 JmjC 结构域组蛋白去甲基化酶 2C (Jumonji domain-containing protein 2C, JMJD2C) 介导的组蛋白去甲基化酶活性,干扰 Wnt/ β -catenin 通路调控的 EMT,同时阻断肿瘤细胞与 ECM 之间促转移的相互作用,抑制侵袭性 TME 形成并有助于维持 ECM 稳态^[30]。槲皮素是广泛存在于槐花、银杏叶等中药材中的经典活性黄酮组分,在人结直肠癌 HCT116 细胞模型中可阻断 TGF- β /Smad 通路传导,抑制 CAFs 活化及免疫抑制因子的表达,改善免疫抑制性 TME,阻断 EMT 和转移前 TME 形成^[31]。

2.1.4 三萜类

七叶皂苷主要来源于七叶树属植物,在人结肠癌 HCT116 细胞模型中能够抑制氧化三甲胺诱导的 Src 家族酪氨酸激酶-布鲁顿酪氨酸激酶 (Bruton's tyrosine kinase, BTK)/三联体结构域蛋白 (triple functional domain protein, TRIO) 信号轴,阻断菌群代谢物驱动的 EMT、免疫抑制及细胞骨架重构过程,阻碍促转移 TME 形成^[32]。柴胡皂苷 D 是中药柴胡的主要活性成分,在结直肠癌小鼠模型中可抑制 HIF-1 α /VEGF/细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 通路活化,阻碍异常血管生成和抑制血管通透性增高,同时阻断 EMT 进程及促转移 TME 形成,从多环节干预结直肠癌生长与转移^[33]。桦木酸来源于白桦树皮,在人结肠癌细胞株 HCT116 模型中能够抑制 TGF- β /Smad 通路异常激活,下调 EMT 相关转录因子表达,阻滞肿瘤细胞侵袭表型形成,最终抑制结肠癌细胞转移^[34]。

2.1.5 酚酸类

迷迭香酸主要存在于迷迭香、紫苏、丹参等唇形科植物中,在人结直肠癌 SW480 细胞及结直肠癌移植瘤小鼠模型中,可通过抑制 Wnt/ β -catenin 通路活化、下调 β -catenin 表达、上调轴抑制蛋白和糖原合酶激酶-3 β 表达来阻断 EMT 进程,改善结直肠癌 TME 促侵袭、促转移状态,抑制结直肠癌转移^[35]。

2.1.6 其他

补骨脂素是中药补骨脂中的香豆素类活性成分,在结直肠癌肝转移小鼠模型中,可减少侵袭细胞数及肝表面结节数,抑制神经源性基因同源蛋白 (Notch)/Snail 通路,缓解 EMT、MMPs 介导的 ECM 降解等 TME 相关促转移进程,进而抑制结直肠癌肝转移^[36]。

2.2 中药复方

目前,中药活性成分多从特定信号通路或分子靶点阐释其抗结直肠癌转移机制。而中药复方对结直肠癌转移相关 TME 的干预更具整体性和协同性。从中医病机看,结直肠癌转移多与正气亏虚、邪毒内生、气血失调

及湿热阻络相关。相关方剂可通过扶正固本、清热解毒、活血通络等作用,调节免疫抑制、炎症反应、异常血管生成、ECM 重塑及肠道微生态失衡等关键环节,阻断肿瘤侵袭与转移,体现了中医治则与现代病理机制的契合性。因此,在临床应用中医药防治结直肠癌转移时,应加强中医辨证施治与现代病理机制的结合,根据肿瘤发展阶段和不同证候特点,选用针对具体病机环节的方药,实现病证结合的精准干预。

2.2.1 调控经典信号通路,抑制 EMT 及转移启动

健脾解毒方可通过调控 JMJD2C/ β -catenin 通路,下调肺腺癌转移相关转录本 1 的表达并抑制 Wnt/ β -catenin 通路活化,降低 EMT 相关转录因子表达,阻断 ECM 重塑,从而削弱结直肠癌肺转移相关表型^[37]。藤龙补中汤能显著下调结直肠癌肺转移小鼠 Wnt3/ β -catenin 及其下游细胞周期蛋白 D1 等关键分子表达,从而阻断 Wnt 通路驱动的 EMT,干预促转移 TME 形成过程^[38]。参苓白术散通过抑制结直肠癌小鼠 TGF- β /Smad 信号通路及其核心转录因子 Snail、Twist 的表达以逆转 EMT,从 ECM 重塑层面抑制结直肠癌转移^[39]。体外实验显示,西黄丸含药血清可调控人结直肠癌细胞丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)/ERK/HIF-1 α 通路,下调 HIF-1 α 、波形蛋白及糖酵解相关分子表达,同时上调 E-cadherin 表达,改善 TME 中缺氧代谢重编程、细胞黏附异常及侵袭转移相关环节,降低结直肠癌细胞转移能力^[40]。

2.2.2 改善缺氧与炎症微环境,缓解免疫抑制

补肾解毒方在结直肠癌肺转移小鼠模型中能抑制 MDSCs 的扩增,削弱其免疫抑制作用,减少其对肿瘤细胞迁移、侵袭及远处定植的支持作用^[41]。仙连解毒方可通过减少结直肠癌肝转移小鼠中性粒细胞浸润,下调肽基精氨酸脱亚胺酶 4 表达,显著阻断中性粒细胞胞外诱捕网及其标志成分氨基酸化组蛋白 H3、中性粒细胞弹性蛋白酶的生成,从炎症 TME 层面阻滞肿瘤细胞转移进程^[42]。复方斑蝥胶囊可降低结直肠癌术后患者肿瘤标志物及 VEGF、IL-10 水平,提高自然杀伤细胞活性和 IFN- γ 水平,降低患者术后 6 个月复发转移率,并延长复发转移时间,通过改善免疫抑制性 TME 并抑制异常血管生成,减少结直肠癌术后复发转移风险^[43]。乌梅丸在结直肠癌肝、肺转移小鼠模型中,可减轻肝/肺质量,促进 TAMs 向 M1 型极化,增强抗肿瘤免疫反应,抑制 M2 型免疫抑制表型,改善免疫抑制性 TME,抑制结直肠癌肝、肺转移^[44]。

2.2.3 抑制异常血管生成与血管功能紊乱,阻断转移通路

十全大补汤可通过抑制 VEGF/CD34 介导的异常血管生成,改善促转移 TME 中的血管异常状态,下调细胞增殖标志物 Ki67 表达并促进肿瘤细胞凋亡,显著降低结直肠癌肺转移灶数量及瘤体负荷^[45]。

2.2.4 调节肠道微生态,发挥远处干预效应

调脾安肠方可通过富集乳杆菌及双歧杆菌等重塑肠道菌群结构,并经肠-肝轴远程调控肝脏微环境,从而抑制结直肠癌肝转移^[46]。益气散结方在结直肠癌小鼠模型中,能富集产短链脂肪酸菌属,通过调节鞘脂与胆固醇代谢及抑制 IL-17 等炎症通路,改善肠道屏障功能与局部免疫稳态,削弱菌群失衡和炎症反应介导的侵袭迁移条件,干预结直肠癌转移相关 TME^[47]。

3 结语

结直肠癌的转移与免疫抑制、慢性炎症、肠道微生态紊乱、异常血管生成及 ECM 重塑等 TME 异常密切相关。中药活性成分及复方主要通过调控 TGF- β /Smad、Wnt/ β -catenin、HIF-1 α /VEGF 等通路,从多层次重塑结直肠癌 TME: 调控免疫抑制因子并恢复抗肿瘤免疫效应,调节 EMT 相关关键分子的表达,下调血管生成及 ECM 重塑相关因子,同时改善肠道微生态紊乱并抑制促炎信号,从而抑制结直肠癌的侵袭与转移。但当前研究多停留在细胞与动物实验水平,临床循证证据有限,且机制研究多集中于单一通路,系统性调控网络尚未被充分阐明;此外,关于结直肠癌中医病机与免疫抑制性 TME 之间内在联系的研究仍有待深化。未来研究需在中医理论指导下,结合多组学技术与系统生物学方法,系统解析中医药调控结直肠癌 TME 以抗转移的关键靶点及作用网络,为中医药防治结直肠癌转移提供临床优选方案。

参考文献

[1] QU R Z, MA Y P, ZHANG Z P, et al. Increasing burden of colorectal cancer in China[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(8):700.

[2] ZHAN Y, SUN D, GAO J, et al. Single-cell transcriptomics reveals intratumor heterogeneity and the potential roles of cancer stem cells and myCAFs in colorectal cancer liver metastasis and recurrence[J]. *Cancer Lett*, 2025, 612:217452.

[3] HU S J, ZHANG C, MA Q H, et al. Unveiling the multifaceted roles of microRNAs in extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells: implications in tumor progression and therapeutic interventions[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15:1438177.

[4] 张阳, 杨丽娜, 李玉洁, 等. 基于肿瘤微环境调节抗肿瘤转移的药理学研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(13):209-218.

[5] DING G A, YANG X Z, LI Y, et al. Gut microbiota regulates gut homeostasis, mucosal immunity and influences immune-related diseases[J]. *Mol Cell Biochem*, 2025, 480(4):1969-1981.

[6] XING G Q, CUI Y, GUO Z Y, et al. Progress on the mechanism of intestinal microbiota against colorectal cancer[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2025, 15:1565103.

[7] ANDAC-AKTAS A B, CALIBASI-KOCAL G. Immunological landscape of colorectal cancer: tumor microenvironment, cellular players and immunotherapeutic opportunities[J]. *Front Mol Biosci*, 2025, 12:1687556.

[8] LI P H, HUANG D. Targeting the JAK-STAT pathway in colorectal cancer: mechanisms, clinical implications, and therapeutic potential[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12:1507621.

[9] DUAN Y X, LI A S, MIAO D J, et al. Colorectal cancer stem cells crosstalk in tumor immune microenvironment and targeted therapeutic strategies[J]. *Front Immunol*, 2025, 16:1714954.

[10] CAO D D, ZHOU A P. Tumor immune microenvironment and current status of immune checkpoint inhibitor therapy in colorectal cancer liver metastasis[J]. *Curr Oncol*, 2025, 32(9):493.

[11] BHAT A A, NISAR S, SINGH M, et al. Cytokine- and chemokine-induced inflammatory colorectal tumor microenvironment: emerging avenue for targeted therapy[J]. *Cancer Commun*, 2022, 42(8):689-715.

[12] NIE F F, SUN X, SUN J Z, et al. Epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer metastasis and progression: molecular mechanisms and therapeutic strategies[J]. *Cell Death Discov*, 2025, 11(1):336.

[13] MAO H M, ZHAO X C, SUN S C. NF- κ B in inflammation and cancer[J]. *Cell Mol Immunol*, 2025, 22(8):811-839.

[14] SHOARI A, ASHJA ARDALAN A, DIMESA A M, et al. Targeting invasion: the role of MMP-2 and MMP-9 inhibition in colorectal cancer therapy[J]. *Biomolecules*, 2025, 15(1):35.

[15] RISOEN K R, SHAW C A, CHIEN J, et al. *Fusobacterium nucleatum* and its impact on colorectal cancer chemoresistance: a meta-analysis of *in vitro* co-culture infections[J]. *Cancers*, 2025, 17(19):3247.

[16] VESCOVO T, BONTEMPI G, BAYAT M, et al. Gut microbiota interplay with autophagy-EMT dynamics in colorectal cancer[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2025, 13:1608248.

[17] BERTOCCHI A, CARLONI S, RAVENDA P S, et al. Gut vascular barrier impairment leads to intestinal bacteria dissemination and colorectal cancer metastasis to liver[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(5):708-724.e11.

[18] TORSHIZI ESFAHANI A, MOHAMMADPOUR S, JALALI P, et al. Differential expression of angiogenesis-related genes 'VEGF' and 'angiopoietin-1' in metastatic and EMAS-positive colorectal cancer patients[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):10539.

[19] YANG M R, MU Y F, YU X Y, et al. Survival strategies: How tumor hypoxia microenvironment orchestrates angiogenesis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 176:116783.

- [20] MAGAR A G, MORYA V K, KWAK M K, et al. A molecular perspective on HIF-1 α and angiogenic stimulator networks and their role in solid tumors: an update[J]. *IJMS*, 2024, 25(6): 3313.
- [21] SI G, CHEN X M, LI Y Q, et al. Exosomes promote pre-metastatic niche formation in colorectal cancer[J]. *Heliyon*, 2024, 10(6): e27572.
- [22] RUBÍ-SANS G, NYGA A, MATEOS-TIMONEDA M A, et al. Substrate stiffness-dependent activation of hippo pathway in cancer associated fibroblasts[J]. *Biomater Adv*, 2025, 166: 214061.
- [23] JANEER A S, BAJBOUJ K, RAH B, et al. Interplay between tumor cells and immune cells of the colorectal cancer tumor microenvironment: Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1587950.
- [24] NING Y D, ZHENG M Y, ZHANG Y, et al. RhoA-ROCK2 signaling possesses complex pathophysiological functions in cancer progression and shows promising therapeutic potential[J]. *Cancer Cell Int*, 2024, 24(1): 339.
- [25] MAI Z Z, LIN Y F, LIN P, et al. Modulating extracellular matrix stiffness: a strategic approach to boost cancer immunotherapy[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(5): 307.
- [26] 王炎炎, 杨世发, 孙维义, 等. 黄芪多糖调控 TGF- β /Smad 信号通路及上皮间充质转化抑制结直肠癌肝转移[J]. *中草药*, 2025, 56(8): 2861-2868.
- [27] 唐冉, 李明. 车前草多糖调控 TNF- α /NF- κ B 信号通路和肠道菌群抑制小鼠结肠炎相关结直肠癌的作用研究[J]. *中国药房*, 2025, 36(21): 2662-2667.
- [28] 郝慧敏, 魏晓广, 高春献. 益母草碱调节 RhoA/ROCK 信号通路对结直肠癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2025, 45(15): 3711-3717.
- [29] KANG Y H, WANG J H, LEE J S, et al. Berberine inhibits colorectal liver metastasis via modulation of TGF- β in a cecum transplant mouse model[J]. *Eur J Med Res*, 2024, 29(1): 552.
- [30] PU Y Z, HAN Y C, OUYANG Y R, et al. Kaempferol inhibits colorectal cancer metastasis through circ_0000345 mediated JMJD2C/ β -catenin signalling pathway[J]. *Phyto-medicine*, 2024, 128: 155261.
- [31] 耿慧, 王宜生, 赵喆, 等. 槲皮素调控 TGF- β /Smads 信号通路抑制结直肠癌细胞迁移及上皮间质转化的作用机制[J]. *上海中医药杂志*, 2025, 59(11): 69-75.
- [32] 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.
- [33] 李寅, 张婷, 王静. 柴胡皂苷 D 通过调控 VEGF/ERK/HIF-1 α 信号轴抑制结直肠癌血管生成的实验研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2025, 34(4): 810-816.
- [34] 林晓英, 沈阿灵, 吴美珠, 等. 桦木酸通过调节 TGF- β /Smad 信号通路抑制结直肠癌细胞转移的研究[J]. *康复学报*, 2020, 30(1): 58-63.
- [35] 周锋, 沙德胜, 卢瑗瑗, 等. 基于 Wnt/ β -catenin 通路探究迷迭香酸对结直肠癌上皮-间质转化的抑制作用[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2024, 45(5): 726-733.
- [36] 谷晓明, 杨帅玺, 宋军民. 补骨脂素调控 Notch/Snail 通路抑制结直肠癌肝转移的作用机制[J/OL]. *中国中药杂志*, 2026: 1-13[2026-05-21]. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20260309.801>.
- [37] 吴新楠, 李瑞晓, 李昊泽, 等. 健脾解毒方调节组蛋白去甲基化酶 JMJD2C 抑制结直肠癌转移[J]. *上海中医药大学学报*, 2021, 35(6): 42-48, 65.
- [38] 李森, 王双双, 郑佳露, 等. 藤龙补中汤对 SW620 大肠癌转移和 Wnt/ β -catenin 通路蛋白表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(7): 4083-4085.
- [39] DAI Y, WANG H, SUN R B, et al. Modified Shenlingbaizhu decoction represses the pluripotency of colorectal cancer stem cells by inhibiting TGF- β mediated EMT program[J]. *Phytomedicine*, 2022, 103: 154234.
- [40] 徐靖宣. 西黄丸调控 MAPK/ERK/HIF-1 α 途径介导糖酵解抑制结直肠癌转移的机制研究[D]. 天津: 天津中医药大学, 2025.
- [41] 陈皖晴, 栾玉玲, 石诺林, 等. 补肾解毒方调控髓源抑制细胞功能抑制大肠癌肺转移的影响[J]. *中成药*, 2024, 46(9): 3104-3109.
- [42] 戴玉馨, 陶李蕙莘, 史贺文, 等. 仙连解毒方干预肠癌中性粒细胞外诱捕网抑制肠癌肝转移的机制[J/OL]. *中国实验方剂学杂志*, 2025: 1-12[2026-01-21]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20252128>.
- [43] 卢小冬, 朱小鑫, 吴颖. 复方斑蝥胶囊预防结直肠癌术后复发转移疗效评价研究[J]. *湖北中医药大学学报*, 2025, 27(4): 34-37.
- [44] 陈念芝, 唐诗韵, 冯媛媛, 等. 乌梅丸通过促进肿瘤相关巨噬细胞 M1 极化抗转移性结直肠癌的机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2026, 32(1): 92-100.
- [45] 谢曼丽, 张澍, 倪婷婷, 等. 十全大补汤对结肠癌肺转移裸鼠血管生成、癌细胞凋亡及转移瘤抑制作用的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2025, 45(4): 913-918.
- [46] 王玉坤, 孙适然, 邵文博, 等. 调脾安肠方调控 miR-34a 与 miR-205 表达对裸鼠结肠癌肝转移的抑制作用[J]. *中华中医药杂志*, 2025, 40(9): 4583-4588.
- [47] WAN X H, TOU F F, ZENG J Q, et al. Integrative analysis and identification of key elements and pathways regulated by traditional Chinese medicine(Yiqi sanjie formula) in colorectal cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1090599.

(收稿日期: 2026-02-05 修回日期: 2026-05-23)

(本文责编: 邹丽娟)