

· 综述 ·

DOI:10.12095/j.issn.2095-6894.2018.09.010

中药治疗结直肠癌的作用及其机制研究进展

仇雅岚, 李晓宇, 林法财 (南京中医药大学, 江苏 南京 210023)

Research progress on effect and mechanisms of Chinese material medica in anti-colorectal cancer

QIU Ya-Lan, LI Xiao-Yu, LIN Fa-Cai

Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

【Abstract】 Colorectal cancer (CRC) is one of the major malignant tumors that threaten human health. In addition to radical surgery, radiotherapy and chemotherapy are often used. Since radiation, toxicity and individual physical situation, colorectal cancer patients always cannot tolerate the treatment. Because of its multi-pathway, multi-modality and individualized treatment characteristics, traditional Chinese medicine is often used in combination with surgical treatment, radiotherapy and chemotherapy. It has a definite curative effect and plays a huge role in the maintenance of advanced colorectal cancer. This article summarizes the research status and mechanism of colorectal cancer treated by traditional Chinese medicine, and analyzes the latest progress, hoping to provide reference for the clinical application of traditional Chinese medicine against colorectal cancer and the development of new anti-colorectal cancer drugs.

【Keywords】 Chinese materia medica; colorectal cancer; mechanisms; clinical application

【摘要】 结直肠癌(CRC)是威胁着人类健康的主要恶性肿瘤之一,目前除手术根治外多应用放射治疗和化疗,由于放射、药物毒性及个人体质,CRC患者中不能耐受的情况多见,中药因其多途径、多方式、个体化的治疗特点,临床上常与手术治疗、放射治疗、化学药物治疗等联合使用,疗效确切,并在CRC晚期维持治疗中发挥着巨大作用。文章综合中药治疗CRC的研究情况及作用机制,分析最新进展,以期中药治疗CRC的临床应用及研发新型抗CRC特效药提供借鉴。

【关键词】 中药;结直肠癌;作用机制;临床应用

【中图分类号】 R735.3⁺7 **【文献标识码】** A

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的消化道恶性肿瘤之一,具有发病率高、复发转移率高、死亡率高的特点,因而受到国内外研究者和临床工作者的广泛关注。GLOBOCAN 2012 数据^[1]显示,CRC在全球恶性肿瘤中发病率位于第三,仅次于肺癌和乳腺癌;死亡率居于第四位,仅次于肺癌、肝癌和胃癌。由于CRC的地区分布差异,中国属于低发区,但发病率呈逐年上升趋势^[2]。最近在中国完成的一项前瞻性队列研究数据^[3]显示,CRC在人群中的标化发病率达40.79/10万人,死亡率达14.12/10万人。由于人口老龄化进程的加速以及人们生活方式的转变,CRC的患病率一直居高不下,早期筛查和优化治疗CRC对于延长CRC患者的生存时间至关重要。目前CRC的治疗方式包括手术、放疗、化疗、生物靶向治疗、免疫治疗和中医中药治疗,都取得了确切的临床效果。

在肿瘤治疗方面,中药治疗具有不良反应少,多途径、多靶点作用,与其他疗法联合应用治疗CRC时可提高疗效、降低不良反应及针对并发症进行辨证施治。本文将从中药抗肿瘤的作用机制及中药联合其他方式治疗CRC的临床疗效等方面综述中药治疗CRC的研究进展。

1 CRC的中医认识

张贵才等^[4]认为肿瘤的发生是由内、外致病因素共同作用,引起病理性气滞、血瘀、痰凝、湿聚、热度内蕴所导致的。孙桂芝教授^[5]认为肿瘤的发生、发展与正气亏虚密切相关,六淫邪气、七情内伤、饮食不节、过度劳累等均可致病,并提出“五脏六腑皆能化火生毒说”及“内生之邪郁滞化火说”。“大肠癌”在中医学中无对应名称,但从其临床表现分析,可属于中医学“肠积”、“积聚”、“癥瘕”、“肠覃”、“肠风”、

收稿日期:2018-04-25;接受日期:2018-05-29

基金项目:江苏省自然科学基金(BK20171070)

作者简介:仇雅岚。E-mail:413969582@qq.com

通讯作者:林法财。博士,讲师。研究方向:中医药防治身心疾病。E-mail:hlfc@126.com

“脏毒”、“下痢”、“锁肛痔”范畴。《灵枢·水胀》：“肠覃何如？岐伯曰：寒气客于肠外，与卫气相搏，……肉乃生。……久者离岁，按之则坚……”其描述症状似结肠癌腹内结块。《外科大成》记载：“锁肛痔，肛门外内犹如竹节紧锁，形如海蜇，里急后重，便粪细而带扁，时而流臭水”症状描述与直肠癌基本相符。中医药治疗 CRC 的复方分散于积聚、癥瘕、痢疾、脏毒等病证中，如芍药散、少腹逐瘀汤、血府逐瘀汤等，临床上对症处理疗效较好。

现代研究^[6]发现血府逐瘀汤、当归补血汤、补阳还五汤等可促进与血管新生相关的缺血损伤修复，鳖甲煎丸可抗肿瘤血管新生。但是否能调节 CRC 肿瘤新生血管，改善肿瘤微环境还需进一步研究。针对晚期 CRC，我国自主研发了复方斑蝥胶囊和榄香烯乳，临床使用范围广泛。研究^[7]发现复方斑蝥胶囊与晚期 CRC 标准化疗方案联合时，疗效优于单纯化疗。中药复方治疗已成为 CRC 术后辅助治疗的重要组成部分，临床研究^[8]证实复方可改善 CRC 患者的临床症状，调节机体免疫功能，增强放化疗敏感性，减轻放化疗不良反应，减少耐药发生等。中药复方治疗 CRC 的作用特征是整体大于部分之和，比单味药物更具优势，但这种优势大多来源于临床经验总结，运

用单一药理模型和分子水平分析难以诠释复方的整体性和动态性作用机制，研究较单味中药研究困难^[9]。随着代谢组学的兴起，我们或许可以运用代谢组学的技术方法阐明中药复方的配伍规律、抗 CRC 的靶点及整体作用机制。

2 中药单体的抗肿瘤活性机制

目前中医研究 CRC 的主要方向是从单味中药中提取高效、低毒、单一的抗肿瘤成分，已发现的有效成分主要包括生物碱类、黄酮类、芪类、萜类、内酯类、醌类、多糖类、甾体类、蛋白质类^[10-11]。中药治疗 CRC 的作用主要体现在诱导细胞凋亡，抑制细胞增生，阻滞细胞周期，影响癌细胞的侵袭转移以及抑制肿瘤新生血管和调节机体免疫功能(表 1)。天然植物抗肿瘤活性成分的生物利用度低，直接提取有效成分作用于患者临床疗效差，因此开发人工合成的高效中药单体或优化药物递送系统是目前中药抗肿瘤的研究热点，如姜黄素的多种衍生物和通过超临界二氧化碳开发的姜黄素丝蛋白纳米粒均显示抗肿瘤效果优于母体姜黄素^[18,24]。需要注意的是中药单体的化学作用不代表中药本身的药理作用，且作用于不同 CRC 细胞系时中药单体的靶点不同。

表 1 CRC 常用中药的有效成分及其抗肿瘤作用和机制

中药	有效成分	作用	机制
郁金 莪术 姜黄	姜黄素	诱导细胞凋亡，抑制细胞增殖，阻滞细胞周期，抑制细胞侵袭转移	抑制 Notch1 信号通路及下游 HES1 蛋白表达水平 ^[12] ，上调 Bax mRNA 及其蛋白表达水平，下调 Bcl-2 mRNA 及其蛋白表达水平 ^[13] ，下调突变型 p53、Prp4B 的表达水平 ^[14] ，抑制 PBK 下游信号通路 ERK1/2，及 H3 的磷酸化水平 ^[15] ，抑制 PI3K/Akt/mTORC 信号通路 ^[16] ，抑制 CDK2 激酶活性，引起 G1 期阻滞 ^[17] ，下调 TNF-α 诱导的 NF-κB 的转录活性 ^[18] ，抑制转录因子 SP1 活性 ^[19]
苦参 苦豆子	苦参碱	诱导细胞凋亡，抑制细胞增殖，阻滞细胞周期，抑制细胞侵袭转移	上调 Bax mRNA 及其蛋白表达水平，下调 Bcl-2 mRNA 及其蛋白表达水平，抑制端粒酶活性，激活 AKT/PI3K 通路，将结肠癌细胞阻滞在 G0/G1 期，抑制 COX-2 mRNA 及蛋白表达，从而阻断 PGE2 表达 ^[20]
黄连 黄柏 三颗针	小檗碱	诱导细胞凋亡，抑制细胞增殖，阻滞细胞周期，抑制细胞侵袭转移	上调 Bax mRNA 及其蛋白表达水平，下调 Bcl-2 mRNA 及其蛋白表达水平，激活 MAPK/p38 信号通路，上调 P21 的表达，介导 G2/M 期阻滞，抑制 caspase-8 介导的血管生成，抑制 NF-κB 的激活，下调 NF-κB 的下游基因表达 ^[21]
牡丹皮 徐长卿	丹皮酚	诱导细胞凋亡，阻滞细胞周期	下调 Bcl-2 mRNA、p53 及其蛋白表达水平，升高钙离子浓度，增加 RUNX3 基因转录，诱导细胞凋亡 ^[22] ，下调 COX-2 的表达，上调 p27 表达，将癌细胞阻滞于 S 期
喜树	喜树碱	抑制细胞恶性增殖	抑制 DNA 拓扑异构酶 I ^[23]

3 中药联合治疗 CRC 的临床研究

3.1 中药复方与手术治疗相结合 目前外科手术仍然是大肠癌的首选治疗方式，基于大肠特殊的生理结构、功能以及患者体质状况的因素，行手术治疗的患者术后易出现消化系统功能障碍，临床表现为腹痛、腹泻、便秘、胃排空障碍等，严重者可出现肠梗阻^[25-27]。临床研究^[27-29]显示，中药复方治疗术后便秘疗效优于西药，不良反应更少，其中加味六磨汤(肉桂 6 g，木香 20 g，附子 20 g，乌药 20 g，槟榔 20 g，沉香

6 g，枳实 20 g，莱菔子 30 g，大黄 10 g)对术后早期炎症性肠梗阻有确切疗效。杨正祥^[30]运用真人养脏汤加减(人参 10 g，木香 10 g，当归 10 g，白术 15 g，肉豆蔻 15 g，白芍 15 g，诃子 15 g，肉桂 6 g，炙甘草 6 g，罂粟壳 20 g)治疗 CRC 术后腹泻患者，与使用易蒙停相比，有效率无明显差异但复发率更低。中医治疗不完全性肠梗阻具有独特优势，临床上多选用大承气汤加减治疗术后粘连性肠梗阻或麻痹性肠梗阻，疗效显示中药治疗后患者临床症状改善快，胃肠恢复时间短，

不良反应率低^[31-34]。中晚期 CRC 患者体质虚弱、基础疾病较多、术后并发症发生率也更高,中药复方调节胃肠功能障碍安全有效。

3.2 中药与放疗相结合 放射治疗是肿瘤的一种局部治疗方式,CRC 患者手术联合放疗可提高保肛率,降低术后复发率,延长生存期,晚期患者可达到缓解症状,提高生存质量的目的。生物学标记显示 CRC 放疗敏感性与细胞氧合、细胞周期、增殖活性、DNA 损伤修复等多种因素相关^[35]。Yang 等^[36]发现姜黄素可以通过改变 DNA 修复相关基因的表达来增强人结肠癌对放疗的敏感性。Chen 等^[37]认为当归补血汤使 CRC 同步放化疗敏感性增强的机制与其不含多糖的部分诱导自噬相关细胞死亡有关。放射性肠炎 (radiation enteritis, RE) 是 CRC 患者行放疗后常见的副反应,目前临床治疗方式多样,但机理均尚未明确^[38]。方明治^[39]认为中医药治疗 RE 具有简便效廉的优势,既可在急性期快速缓解症状,又可在慢性期进行巩固治疗。何新颖等^[40]运用安肠方治疗急性 RE,发现患者血清 IL-2、IFN- γ 水平降低,IL-10 升高,认为安肠方可调节细胞因子水平,改善 T 细胞稳态。中药治疗 RE 的疗效显著,但仍未发现防治 RE 的高效低毒中药单体,且临床上医者辨证选方,单一方剂治疗 RE 的临床研究缺乏多中心、大样本、随机参照实验数据的支持。

3.3 中药与化疗相结合 化疗是 CRC 综合治疗的重要组成部分,目前临床主要的化疗药物有三类:奥沙利铂、伊立替康和氟尿嘧啶类。三类药物均可导致不同程度的骨髓抑制和消化道反应,其中奥沙利铂 (OXA) 和伊立替康 (CPT-11) 的剂量限制毒性分别表现为周围性感觉神经病变和迟发性腹泻。中医认为骨髓抑制证属“虚劳”,多用补益药治疗,其活性成分主要通过刺激骨髓造血干细胞、祖细胞的增殖和上调外周血细胞含量改善化疗后患者的骨髓抑制程度^[41-42]。OXA 的神经毒性表现为手足麻木、感觉障碍且遇冷加重,胡莹^[43]选用当归四逆汤治疗慢性 CIPN 大鼠,免疫组化显示大鼠脊髓背角和背根神经节中的 N2RB 受体表达减少,pNF-H 表达增加。外治法常用中药外洗预防 OXA 所致的周围神经毒性^[44]。黄芩汤防治 CPT-11 导致的腹泻,机制可能与肠黏膜损伤改善、肠组织内 NO 含量增加和增殖细胞核抗原水平表达降低有关^[45-46]。小檗碱可以通过抑制 NF- κ B 的活化促进 CPT-11 诱导的 CRC 细胞凋亡,增强 CPT-11 的化疗敏感性^[47]。姜黄素可以抑制 CRC 细胞中 AMPK/ULK1 依赖性自噬、AKT 活性,与 5-氟尿嘧啶联合时具有协同作用^[48]。最新研究^[49]发现

RXR α 为小檗碱的直接靶点,小檗碱可以与 RXR α 结合抑制 β -catenin 信号传导及细胞生长。这为抗肿瘤药物的研发提供了新思路。化疗耐药严重影响 CRC 患者的化疗效果及生存时间,其中多药耐药 (multi-drug resistance, MDR) 是 CRC 化疗效果明显降低的主要原因之一。多类中药已被证实具有逆转肿瘤 MDR 功能,其中姜黄素、五味子乙素、粉防己实验研究较多^[50]。中药单体具有多靶点、特异性强等特质,可通过多途径逆转肿瘤 MDR,但其机制还需进一步研究。

3.4 中药与生物靶向相结合 姜黄素的新合成类似物 EF31 和 UBS109 在 CRC 中具有抗血管生成作用,姜黄提取物联合贝伐珠单抗有抗肿瘤作用,较单用贝伐抑制肿瘤生长作用显著^[51-52]。姜黄素或姜黄提取物作为 CRC 治疗的单一药物或联合化疗方案均具有潜在发展性。

3.5 CRC 晚期中药维持治疗 中医药治疗可以作为辅助疗法贯穿于 CRC 各期,对延长生存期,增强肿瘤反应,调节免疫功能,缓解不良反应等都有显著疗效。晚期和初始治疗失败或不能耐受放、化疗的 CRC 患者,中药治疗或可作为替代。在一项临床试验^[53]中,运用中药维持治疗的晚期 CRC 患者中位无疾病进展期 (progress-free survival, PFS) 为 5.4 个月,卡培他滨单药治疗组中位 PFS 为 2 个月。Tao 等^[54]研究中医药治疗对老年 II、III 期 CRC 患者的生存获益情况时,发现西药组中位无病生存期 (disease-free survival, DFS) 为 41.293 个月,5 年 DFS 率为 29.6%,中医综合治疗组的 5 年 DFS 率为 74.6%。Shi 等^[55]通过回顾性分析近十年来的 CRC 患者资料,建议 II 期患者连续服用 2 年中药,III 期患者推荐在随访期间坚持维持中药治疗。中药晚期维持治疗 CRC 的机制复杂,不仅与中药有效成分的抗肿瘤活性机制相关,还与中药复方的配伍规律、多靶点的作用有关,我们或可运用代谢组学的方法和技术研究中中药复方在晚期 CRC 治疗中所作用的靶点和途径。

4 讨论

精准医学对临床诊疗和药物研发都提出了更高的要求,肿瘤新型药物的开发和使用依赖于对药物作用机制的深入研究。中药治疗 CRC 的临床疗效确切,可促进 CRC 细胞凋亡,抑制癌细胞增殖,阻滞癌细胞周期,影响癌细胞的侵袭转移,与手术、放疗、化疗、靶向治疗联合使用时,抗肿瘤活性增强,不良反应减少,提高了 CRC 患者的生存质量,延长了生存期。中药单体抗肿瘤活性研究相对于中药及中药复方,由于成分单一可使研究更加深入,我们综合实验结果与临床经

验,可发现中药单体的化学作用并不完全与中药本身的药理作用一致,代谢组学的兴起或许可为我们研究中药及中药复方在机体内完整的作用靶点及作用途径提供理论和方法。另外,有不少中药都具有双向调节作用,以姜黄素为例,姜黄素可以明显抑制 CRC 肿瘤的生长,并且随着癌干细胞理论的发展, Kantara 等^[56]发现姜黄素在降低源自人结肠癌细胞的肿瘤异种移植中的表达水平的同时,促使部分双肾上腺皮质激素样激酶-1(doublecortin-like kinase, DCLK1)阳性表达的 CRC 干细胞增殖和自噬保护,据此他们利用小干扰 RNA(si-RNA)沉默 DCLK1 联合姜黄素进行体外实验,发现 CRC 干细胞和异种移植肿瘤的生长受到明显抑制。中药在 CRC 中作用多样,我们在研究中药与抗肿瘤活性的正向相关性时也应警惕其负向作用,这也是抗肿瘤药物开发的新思路。

CRC 的治疗需要多元化的综合治疗,目前肿瘤相关理论发展迅速,临床及实验研究更新速度快,但多学科之间的研究进展缺乏横向及纵向的对比整合。抗 CRC 中药研究尚少,缺乏药物毒性和安全性评价,许多临床常用中药抗 CRC 机制不明,还需进一步研究。

【参考文献】

[1] International Agency for Research on Cancer. Colorectal cancer estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [EB/OL]. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.

[2] Zhao P, Chen WQ, Kong LZ. Colon, Rectum&Anus [M]//Chen Q, Sun XB. Chinese Cancer Incidence and Mortality in 2003-2007. Beijing: National Cancer Center, 2012:66-78.

[3] 潘睿. 中国慢性病前瞻性研究队列恶性肿瘤发病与死亡分析[D]. 南京:南京医科大学, 2017.

[4] 张贵才,李艳. 中医学关于肿瘤因病机的认识[J]. 中医药临床杂志, 2014, 26(1): 72-73.

[5] 顾恪波,王逊,何立丽,等. 孙桂芝教授从六气化火说探讨恶性肿瘤因病机[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(3): 709-711.

[6] 陈荣荣,郭浩,徐砚通,等. 中药复方和有效成分对血管新生促进或抑制作用的研究进展[J]. 中草药, 2013, 44(23): 3413-3421.

[7] 马瑞,徐玲,曲秀娟,等. 结直肠癌的中药治疗进展[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(10): 2217-2219.

[8] 杨晓,蒋益兰. 中医药预防大肠癌复发转移的研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2016, 32(5): 193-195.

[9] 周红光,陈海彬,王瑞平,等. 代谢组学在中药复方研究中的应用[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(2): 161-165.

[10] 曾伟,梁慧. 中药单体防治结直肠癌作用机制研究进展[J]. 中南药学, 2016, 14(6): 635-641.

[11] 许旭东,胡晓茹,杨峻山. 抗肿瘤药用植物有效成分研究概况[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(17): 2073-2081.

[12] 杨芳,刘少琼,李春花,等. 姜黄素下调结直肠癌细胞 Notch1 信

号通路研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2015, 35(4): 10-13, 50.

[13] Jiang QG, Li TY, Liu DN, et al. PI3K/Akt pathway involving into apoptosis and invasion in human colon cancer cells LoVo [J]. Mol Biol Rep, 2014, 41(5): 3359-3367.

[14] Shehzad A, Lee J, Huh TL, et al. Curcumin induces apoptosis in human colorectal carcinoma (HCT-15) cells by regulating expression of Prp4 and p53 [J]. Mol Cells, 2013, 35(6): 526-532.

[15] 张生军,刘敏雨,常琦,等. 姜黄素通过靶向 PBK 对结直肠癌 HCT116 细胞增殖的抑制作用[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2016, 36(7): 980-985.

[16] Sato T, Higuchi Y, Shibagaki Y, et al. Phosphoproteomic analysis identifies signaling pathways regulated by curcumin in human colon cancer cells [J]. Anticancer Res, 2017, 37(9): 4789-4798.

[17] Lim TG, Lee SY, Huang Z, et al. Curcumin suppresses proliferation of colon cancer cells by targeting CDK2 [J]. Cancer Prev Res (Phila), 2014, 7(4): 466-474.

[18] 何利兵,王险峰,王红胜,等. 姜黄素衍生物体外抑制结肠癌细胞增殖侵袭作用[J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(1): 17-25.

[19] Chen CC, Sureshbabul M, Chen HW, et al. Curcumin suppresses metastasis via sp-1, fak inhibition, and e-cadherin upregulation in colorectal cancer [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 541695.

[20] 郭毅,李慧颖,王磊. 天然生物碱单体在结肠癌领域中的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(3): 832-835.

[21] 周军挺,王丽,吴婷,等. 小檗碱抗人结直肠腺癌的作用及其机制[J]. 中草药, 2017, 48(3): 519-525.

[22] 高立民,满其倩. 丹皮酚抗肿瘤作用及作用机制研究进展[J]. 药物评价研究, 2016, 39(2): 300-303.

[23] 张磊,张泽国,王京. 喜树碱衍生物的抗肿瘤研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 2016, 28(11): 1830-1837.

[24] Xie M, Fan D, Li Y, et al. Supercritical carbon dioxide-developed silk fibroin nanoplatform for smart colon cancer therapy [J]. Int J Nanomedicine, 2017, 12: 7751-7761.

[25] 李道娟,李倩,贺宇彤. 结直肠癌流行病学趋势[J]. 肿瘤防治研究, 2015, 42(3): 305-310.

[26] 蔡凌畅. 消化系统恶性肿瘤术后胃肠功能紊乱的中医理论研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2014.

[27] 王应天. 大肠癌患者术后排便功能异常的临床特征及辨证中药干预的疗效观察[D]. 北京:北京中医药大学, 2016.

[28] 李灵霞. 益气润肠通便法治疗结直肠癌术后便秘的临床观察[J]. 中医临床研究, 2017, 9(8): 62-63.

[29] 沈江立,李娜,焦云婷. 加味六磨汤治疗结直肠癌术后早期炎症性肠梗阻临床研究[J]. 中医学报, 2017, 32(3): 325-328.

[30] 杨正祥. 真人养脏汤加减治疗结直肠癌术后腹泻患者临床疗效观察[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(1): 133-134.

[31] 吕云福. 肠梗阻的常见病因分类与治疗策略[J]. 中华普外科手术学杂志(电子版), 2011, 5(3): 251-255.

[32] 巫裕鏊,熊慧生,蒋参. 肠梗阻的中医治疗进展[J]. 中国中医急症, 2013, 22(9): 1572-1574.

[33] 郝宏华. 复方大承气汤联合常规疗法治疗粘连性肠梗阻疗效及对胃肠功能的影响[J]. 陕西中医, 2017, 38(5): 560-561.

[34] 易剑锋,叶葵素,潘海邦,等. 醋甘遂、复方大承气汤、生长抑素联合治疗麻痹性肠梗阻[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(10):

182-186.

- [35] 许 聪,曹 科,刘 兰,等. 结直肠癌放疗敏感性相关分子生物学标记研究进展[J]. 转化医学电子杂志,2017,4(9):84-87.
- [36] Yang G, Qiu J, Wang D, et al. Traditional Chinese Medicine curcumin sensitizes human colon cancer to radiation by altering the expression of DNA repair-related genes[J]. *Anticancer Res*,2018,38(1):131-136.
- [37] Chen ST, Lee TY, Tsai TH, et al. The traditional chinese medicine dangguibuxue tang sensitizes colorectal cancer cells to chemoradiotherapy[J]. *Molecules*,2016,21(12):1677.
- [38] 张忠新,董娟聪,左雅慧. 放射性肠炎治疗药物研究现状[J]. 辐射防护通讯,2015,35(6):23-28.
- [39] 高 昂,方明治. 中医药治疗放射性肠炎的研究进展[J]. 癌症进展,2017,15(11):1259-1261,1277.
- [40] 何新颖,高志远,孙云川. 安肠组方灌肠治疗急性放射性肠炎临床疗效及对血清 IL-2、IFN- γ 、IL-10 的影响[J/OL]. 中国中西医结合杂志,2018:1-4.
- [41] 田兆兴,杨 倩. 中医药防治肿瘤放疗后骨髓抑制的应用及研究进展[J]. 中国医院药学杂志,2017,37(2):190-193.
- [42] 杨佩颖,李 想,贾英杰. 补益类中药治疗化疗后骨髓抑制的实验机制研究[J]. 时珍国医国药,2014,25(6):1456-1458.
- [43] 胡 莹. 当归四逆汤防治奥沙利铂致慢性外周神经毒性实验研究[D]. 南京:南京中医药大学,2012.
- [44] 季 漪,李国春,李 黎,等. 中药外洗预防奥沙利铂所致周围神经毒性的系统评价及 Meta 分析[J]. 中华中医药学刊,2017,35(2):335-340.
- [45] 吴 琼,叶 华,朱宇珍,等. 黄芩汤预防伊立替康所致迟发性腹泻的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(12):163-168.
- [46] 于 洋,李晓松,武 冰,等. 加味黄芩汤预防晚期肠癌患者伊立替康化疗所致迟发性腹泻疗效观察[J]. 北京中医药,2015,34(6):427-430.
- [47] Yu M, Tong X, Qi B, et al. Berberine enhances chemosensitivity to irinotecan in colon cancer via inhibition of NF- κ B[J]. *Mol Med Rep*, 2014,9(1):249-254.
- [48] Zhang P, Lai ZL, Chen HF, et al. Curcumin synergizes with 5-fluorouracil by impairing AMPK/ULK1-dependent autophagy, AKT activity and enhancing apoptosis in colon cancer cells with tumor growth inhibition in xenograft mice[J]. *J Exp Clin Cancer Res*,2017,36(1):190.
- [49] Ruan H, Zhan YY, Hou J, et al. Berberine binds RXR α to suppress β -catenin signaling in colon cancer cells [J]. *Oncogene*, 2017,36(50):6906-6918.
- [50] 叶嘉诺,郑 坚,朱莹杰,等. 中药提取物逆转结直肠癌多药耐药药的研究进展[J]. 吉林中医药,2017,37(4):429-432.
- [51] Rajitha B, Nagaraju GP, Shaib WL, et al. Novel synthetic curcumin analogs as potent antiangiogenic agents in colorectal cancer [J]. *Mol Carcinog*,2017,56(1):288-299.
- [52] Yue GG, Kwok HF, Lee JK, et al. Combined therapy using bevacizumab and turmeric ethanolic extract (with absorbable curcumin) exhibited beneficial efficacy in colon cancer mice [J]. *Pharmacol Res*,2016,111:43-57.
- [53] 李辰慧,赵文硕,冯 利,等. 中医辨证维持治疗晚期结直肠癌的临床研究[J]. 北京中医药,2014,33(2):93-96.
- [54] Tao L, Zhu YJ, Lu XM, et al. Clinical study on survival benefit for elderly patients with resected stage II or III colorectal cancer based on traditional Chinese medicine syndrome differentiation and treatment [J]. *Journal of Chinese Integrative Medicine*,2010,8(12):1159-1164.
- [55] Shi Q, Liu S, Li W, et al. Exploring the medication duration based on the effect of traditional Chinese medicine on postoperative stage I-III colorectal patients: a retrospective cohort study[J]. *Oncotarget*, 2017,8(8):13488-13495.
- [56] Kantara C, O'Connell M, Sarkar S, et al. Curcumin promotes autophagic survival of a subset of colon cancer stem cells, which are ablated by DCLK1-siRNA[J]. *Cancer Res*,2014,74(9):2487-2498.