

中医药防治结直肠腺瘤的表观遗传机制研究进展

林琳, 张洁*, 黄国欣, 魏泽辉, 王星儒, 许秋苗

广州中医药大学深圳医院(福田)脾胃病科, 广东 深圳

收稿日期: 2026年2月18日; 录用日期: 2026年3月11日; 发布日期: 2026年3月23日

摘要

结直肠腺瘤作为结直肠癌明确的癌前病变, 其防治是降低结直肠癌发病率的關鍵环节。中医药基于“治未病”思想, 认为“脾虚”是其核心病机, “健脾固本”是重要的干预原则。近年来, 表观遗传学研究揭示, 在腺瘤向癌演变过程中, 由DNA甲基化、组蛋白修饰等异常构成的“表观遗传微环境”紊乱起着关键的驱动作用, 这为阐释“健脾固本”的生物学内涵提供了全新的分子视角。本综述系统梳理了中医药通过“健脾固本”干预结直肠腺瘤的研究现状, 重点聚焦于健脾类中药复方及单体成分通过调控DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码RNA等表观遗传机制, 重塑肿瘤微环境、逆转细胞恶性潜能、从而抑制腺瘤发生发展的最新进展。同时, 探讨了类器官等前沿模型在“病证结合”机制研究中的应用, 并分析了当前面临的挑战与未来发展方向, 旨在为中医药现代化防治结直肠腺瘤提供理论参考与研究思路。

关键词

结直肠腺瘤, 健脾固本, 表观遗传, 肿瘤微环境, 中医药, DNA甲基化, 组蛋白修饰

Research Progress on the Epigenetic Mechanism of Traditional Chinese Medicine in the Prevention and Treatment of Colorectal Adenomas

Lin Lin, Jie Zhang*, Guoxin Huang, Zehui Wei, Xingru Wang, Qiumiao Xu

Spleen-Stomach Diseases Department, Shenzhen Hospital (Futian) of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen Guangdong

Received: February 18, 2026; accepted: March 11, 2026; published: March 23, 2026

*通讯作者。

文章引用: 林琳, 张洁, 黄国欣, 魏泽辉, 王星儒, 许秋苗. 中医药防治结直肠腺瘤的表观遗传机制研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 3608-3613. DOI: 10.12677/acm.2026.1631168

Abstract

Colorectal adenomas, as definite precancerous lesions of colorectal cancer, are crucial for the prevention and treatment of colorectal cancer. Based on the concept of “preventing disease before it occurs”, traditional Chinese medicine believes that “spleen deficiency” is the core pathogenesis, and “strengthening the spleen and consolidating the foundation” is an important intervention principle. In recent years, epigenetic research has revealed that during the transformation from adenomas to cancer, the disorder of the “epigenetic microenvironment” composed of abnormal DNA methylation, histone modifications, etc., plays a key driving role. This provides a new molecular perspective for explaining the biological connotation of “strengthening the spleen and consolidating the foundation”. This review systematically summarizes the current research status of traditional Chinese medicine’s intervention on colorectal adenomas through “strengthening the spleen and consolidating the foundation”, focusing on the latest progress of strengthening-treating-type Chinese medicine compound prescriptions and single components that regulate epigenetic mechanisms such as DNA methylation, histone modification, and non-coding RNA to reshape the tumor microenvironment, reverse the malignant potential of cells, and thereby inhibit the occurrence and development of adenomas. At the same time, it discusses the application of advanced models such as organoids in the study of the “disease-syndrome combination” mechanism, and analyzes the current challenges and future development directions, aiming to provide theoretical references and research ideas for the modernization of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of colorectal adenomas.

Keywords

Colorectal Adenoma, Strengthening the Spleen and Consolidating the Foundation, Epigenetics, Tumor Microenvironment, Traditional Chinese Medicine, DNA Methylation, Histone Modification

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

结直肠癌(Colorectal Cancer, CRC)是全球高发的恶性肿瘤,其发生发展大多遵循“正常黏膜→腺瘤→腺癌”的经典序列。结直肠腺瘤(Colorectal Adenoma, CRA)作为关键的癌前病变阶段,是进行化学预防和早期干预、阻断癌变进程的理想窗口。西医主要以内镜下切除为主,但存在术后复发率高的问题,且缺乏高效低毒的化学预防药物。中医药在“治未病”理论指导下,强调整体调节与辨证论治,在防治CRA复发与癌变方面展现出独特优势与潜力。其中,“健脾固本”是基于“脾为后天之本”理论,针对CRA“脾虚为本,湿热瘀血为标”核心病机确立的重要治则。

随着表观遗传学的飞速发展,研究者认识到,肿瘤的发生不仅源于基因序列的突变,更受到表观遗传调控的深刻影响。在CRA阶段,全基因组DNA甲基化格局的改变、组蛋白修饰模式的失调以及非编码RNA表达谱的紊乱等,共同塑造了一个驱动细胞异常增殖和干性维持的“表观遗传微环境”。这种可逆的、对环境因素敏感的微环境改变,先于或伴随遗传突变,是启动和促进癌变的关键环节。这恰好与中医药通过调节人体内环境(“固本”)以防治疾病的理念相契合。因此,从“表观遗传微环境重塑”的角

度,探讨“健脾固本”防治 CRA 的生物学机制,成为近年来的研究前沿与热点。本文旨在系统梳理该领域的最新研究进展,着重探讨“健脾固本”治则与表观遗传微环境调控之间的内在联系,以期阐明中医药“治未病”的现代化科学内涵提供新的视角与思路[1]。

2. 中医“健脾固本”理论与结直肠腺瘤防治

(一) “脾虚”病机与 CRA 的现代生物学关联

中医理论认为,脾主运化,为气血生化之源。饮食不节、情志失调等因素损伤脾胃,导致脾失健运,水湿内停,郁而化热,湿热蕴结肠道,气滞血瘀,久而成积,发为肠息肉(腺瘤)。现代研究从多个层面为“脾虚”致病的理论提供了佐证:(1) 肠道屏障与菌群失调:脾虚状态常与肠道黏膜屏障功能受损、通透性增加相关,导致内毒素易位和慢性低度炎症,这与 CRA 发生发展的微环境特征高度一致。(2) 免疫监视功能下降:“正气存内,邪不可干”,脾虚被视为正气不足的表现,对应现代医学的免疫功能低下或紊乱,削弱了机体清除异常细胞的能力。(3) 代谢紊乱:脾虚运化失常可对应能量代谢、脂质代谢等异常,而代谢重编程是肿瘤微环境的核心特征之一。

(二) “健脾固本”治则的现代内涵

“健脾固本”在 CRA 防治中,不仅指补益脾胃之气以改善临床症状,其更深层的现代内涵在于:通过系统性调节,重建肠道稳态,纠正异常的细胞微环境(包括免疫微环境、代谢微环境及表观遗传微环境),从而“固守”细胞良性表型,阻止其向恶性方向转化。这一定位使得“健脾固本”与旨在逆转表观遗传异常、重塑肿瘤抑制微环境的现代肿瘤预防策略产生了深刻的共鸣。

3. 表观遗传微环境在结直肠腺瘤癌变中的核心作用

表观遗传修饰在不改变 DNA 序列的前提下调控基因表达,具有可逆性和对环境因素的响应性。在 CRA 癌变过程中,表观遗传失调是早期且关键的事件。

(一) DNA 甲基化异常

DNA 甲基化异常,特别是抑癌基因启动子区 CpG 岛的高甲基化导致的基因沉默,是 CRA 中的常见事件。例如, SFRP 家族基因、APC、MLH1 等基因的甲基化失活,会解除对 Wnt/ β -catenin 等促癌信号通路的抑制,促进腺瘤生长和进展[2]。全基因组低甲基化则可能导致基因组不稳定和原癌基因激活。

(二) 组蛋白修饰失衡

组蛋白的乙酰化、甲基化、磷酸化等修饰共同构成“组蛋白密码”,调控染色质开放状态和基因转录。在 CRA 中,组蛋白修饰酶(如 HATs, HDACs, HMTs, HDMTs)的表达或活性异常,导致促癌基因位点(如 MYC, CCND1)获得过多的激活标记(如 H3K4me3, H3K27ac),而抑癌基因位点则富集抑制性标记(如 H3K9me3, H3K27me3)。

(三) 非编码 RNA 调控网络紊乱

microRNA (miRNA)、长链非编码 RNA (lncRNA)、环状 RNA (circRNA)等通过转录后调控或作为竞争性内源 RNA (ceRNA),广泛参与细胞周期、凋亡、干性等过程。特定的非编码 RNA 表达谱(如 miR-21 高表达, miR-34a 低表达)与 CRA 的发生、发展及恶性转化风险密切相关。

这些表观遗传改变相互交织,共同构成了一个有利于细胞增殖、抵抗凋亡、维持干性的“表观遗传微环境”,成为“健脾固本”干预的潜在核心靶标。

4. 中医药通过“健脾固本”调控表观微环境的最新研究进展

近年来,大量研究开始从表观遗传层面揭示健脾类中药复方及活性成分防治 CRA 的作用机制。

(一) 调控 DNA 甲基化模式

多项研究表明, 健脾中药可通过影响 DNA 甲基转移酶(DNMTs)活性, 逆转异常甲基化。例如, 基于 AOM/DSS 诱导的结肠癌前病变小鼠模型的研究证实, 健脾化瘀解毒方能够下调 DNMT1 的表达, 同时降低 SFRP2 基因启动子的甲基化水平, 从而重新激活该基因, 抑制 Wnt 通路[2]。在结直肠癌细胞模型中的研究显示, 人参皂苷 Rg3 可通过抑制 DNMT1, 逆转 RUNX3 基因的甲基化沉默, 诱导其表达并促进凋亡[3], 提示其在癌前病变阶段可能具有类似机制。黄芪甲苷在肠道肿瘤模型中被发现能通过调节 DNMTs/TETs (ten-eleven translocation 甲基胞嘧啶双加氧酶)的平衡, 改变全基因组甲基化模式, 抑制肠道肿瘤发生[4]。然而, 上述成分如何特异性识别并结合 DNMTs 等表观修饰酶, 其上游分子相互作用网络尚需进一步解析。

(二) 调节组蛋白修饰状态

组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDACi)是重要的抗肿瘤表观遗传药物。研究发现, 许多中药天然成分具有 HDAC 抑制活性。例如, 槲皮素在结直肠癌细胞中被证实是一种天然的 HDAC 抑制剂, 能够增加结直肠癌细胞中组蛋白 H3 和 H4 的乙酰化水平, 促进抑癌基因(如 p21)的表达, 抑制细胞增殖[5], 其分子机制可能涉及直接与 HDAC 的催化结构域结合, 或通过调节上游信号影响其活性。白藜芦醇也被报道可通过抑制 HDACs, 改变特定基因位点的组蛋白乙酰化状态, 发挥化学预防作用。复方研究方面, 参苓白术散的含药血清在体外实验中被证明可以改变结肠癌细胞内 H3K9ac 等组蛋白修饰的全局水平, 这可能与其“健脾渗湿”功效相关[6]。

(三) 干预非编码 RNA 网络

健脾中药对非编码 RNA 的调控是其多靶点作用的重要体现。研究显示, 四君子汤通过计算预测与实验验证发现可通过上调 miR-22-3p, 靶向抑制 HDAC6 表达, 进而诱导结直肠癌细胞衰老和凋亡[7]。姜黄素能够调控包括 miR-21、miR-34a 在内的多个 miRNA, 影响下游信号网络[8]。这些研究多在癌症模型中进行, 其调控网络在腺瘤阶段是否同样被激活有待证实。此外, 一些健脾类复方还能调节 lncRNA (如 H19、MALAT1)和 circRNA 的表达, 通过 ceRNA 机制影响癌症相关通路。

(四) 多靶点协同与微环境整体重塑

值得注意的是, 中药复方或单一成分往往同时作用于多个表观遗传层面。例如, 薏苡仁酯(健脾渗湿药薏苡仁的活性成分)既能抑制 HDAC 活性, 又能下调 DNMT1 表达, 并对多个 miRNA 产生调控作用[9]。这种多靶点、多层次的协同作用, 可能实现对“表观遗传微环境”更为系统和温和的重塑, 相较于单一靶点的化学表观药物, 可能具有更好的安全性和调节广度。然而, 其协同作用的精确分子逻辑, 尤其是不同成分在调控网络中的层次与顺序, 仍是当前研究的难点。

5. “病证结合” 前沿模型在机制研究中的应用

为更贴切地研究中医药“健脾固本”的作用, 需要能模拟人体复杂“证候”的模型。人源类器官(Patient-Derived Organoids, PDOs)技术的兴起为这一需求提供了强大工具[10]。利用 CRA 患者组织构建的类器官, 保留了原发肿瘤的遗传和组织学特征。现有研究已证实, 通过改变类器官的培养基成分可有效模拟病理微环境。例如, 添加高浓度脂质或脂肪酸(如棕榈酸)可诱导脂质代谢重编程和内质网应激, 模拟“痰湿”环境; 添加炎症因子(如 TNF- α , IL-6, IL-1 β)可建立慢性炎症状态, 部分对应“湿热”或“瘀热”病机; 而限制葡萄糖或特定氨基酸则可模拟“脾虚”相关的能量代谢障碍。研究者可通过施加代谢压力或炎症刺激, 在体外模拟“脾虚湿瘀”的病理微环境。在此“病证结合”模型上, 可动态观察健脾中药干预对类器官生长、分化、干性标志物表达的影响, 并联合单细胞测序(scRNA-seq)、染色质可及性测定(scATAC-seq)等高通量技术, 在单细胞分辨率下解析中药对细胞异质性及表观遗传景观的精准调控, 从而建立更符合

中医药特点的机制研究新范式。

6. 挑战与未来展望

尽管取得显著进展,该领域仍面临诸多挑战:(1) 证候生物学基础的量化:如何将“脾虚”等证候转化为可精准测量的多组学分子标签,是建立标准化研究模型的关键。利用上述类器官微环境调控技术,结合代谢组、炎症因子谱分析,是构建量化指标的有效途径。(2) 复方化学成分与机制的复杂性:阐明复方中多成分如何协同作用于表观遗传网络,仍需整合计算药理学、系统生物学和精细的功能验证。(3) 临床转化证据有待加强:目前多数研究仍处于临床前阶段,亟需设计严谨的临床试验,验证基于表观遗传生物标志物的中医药干预疗效。

未来研究方向应包括:(1) 利用空间多组学技术,在组织原位揭示中药干预下 CRA 微环境中不同细胞类型(上皮细胞、免疫细胞、成纤维细胞)表观遗传状态的互作与变化。(2) 关注中药对肠道菌群-宿主表观基因组轴的影响,探索菌群代谢物(如丁酸盐)作为中药表观调控介质的可能性。(3) 推动中医药表观遗传学研究与人工智能的结合,用于方剂优化、患者分层和疗效预测,最终实现结直肠癌的中医药精准预防。

7. 结论

综上所述,“健脾固本”作为中医药防治结直肠癌的核心治则,其现代科学内涵与重塑“表观遗传微环境”密切相关。2020 年以来的研究表明,健脾类中药可通过调控 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 等多个层面,逆转 CRA 中的表观遗传紊乱,抑制促癌信号通路,恢复细胞正常分化与凋亡程序,从而发挥“固本培元”、防止癌变的作用。然而,现有证据大多直接来源于癌症模型或少数癌前病变动物模型,针对人源腺瘤模型,尤其是“病证结合”类器官模型的实证研究仍显不足。结合类器官等前沿模型与多组学技术,深入揭示“健脾固本”与表观微环境调控的内在联系,不仅有助于阐明中医药“治未病”的现代生物学基础,也为开发新型、低毒的结直肠癌化学预防策略开辟了富有前景的新途径。

基金项目

2024 年深圳市福田区卫生健康系统科研项目 FTWS063。

参考文献

- [1] Shi, C., Li, S., Shen, C., Pan, F., Deng, L., Fu, W., *et al.* (2022) Icariside II Suppressed Tumorigenesis by Epigenetically Regulating the Circ β -Catenin-Wnt/ β -Catenin Axis in Colorectal Cancer. *Bioorganic Chemistry*, **124**, Article ID: 105800. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.105800>
- [2] Lin, J., Zhang, L., Chen, M., Chen, J., Wu, Y., Wang, T., *et al.* (2022) Evaluation of Combined Detection of Multigene Mutation and SDC2/SFRP2 Methylation in Stool Specimens for Colorectal Cancer Early Diagnosis. *International Journal of Colorectal Disease*, **37**, 1231-1238. <https://doi.org/10.1007/s00384-022-04170-2>
- [3] Sun, D., Zou, Y., Song, L., Han, S., Yang, H., Chu, D., *et al.* (2022) A Cyclodextrin-Based Nanoformulation Achieves Co-Delivery of Ginsenoside Rg3 and Quercetin for Chemo-Immunotherapy in Colorectal Cancer. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **12**, 378-393. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.06.005>
- [4] Liang, J., Yang, C., Li, P., Zhang, M., Xie, X., Xie, X., *et al.* (2023) Astragaloside IV Inhibits AOM/DSS-Induced Colitis-Associated Tumorigenesis via Activation of PPAR γ Signaling in Mice. *Phytomedicine*, **121**, Article ID: 155116. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.155116>
- [5] Yildiz, B., Demirel, R., Staudacher, J.J., Beseren, H., Yildiz, G., Akpınar, A.E., *et al.* (2024) SIRT2 Deacetylates and Decreases the Expression of FOXM1 in Colon Cancer. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, **38**, e70018. <https://doi.org/10.1002/jbt.70018>
- [6] Wang, S., Xie, M., Sun, K., Deng, W., *et al.* (2023) Effect of Shenling Baizhu Powder on Intestinal Mucosal Barrier in Mice with Xenograft Model of Colorectal Cancer after Chemotherapy. *Shanghai Journal of Traditional Chinese*

Medicine, **57**, 57-64.

- [7] Shang, L., Wang, Y., Li, J., Zhou, F., Xiao, K., Liu, Y., *et al.* (2023) Mechanism of Sijunzi Decoction in the Treatment of Colorectal Cancer Based on Network Pharmacology and Experimental Validation. *Journal of Ethnopharmacology*, **302**, Article ID: 115876. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115876>
- [8] Sadoughi, F., Maleki Dana, P., Asemi, Z. and Yousefi, B. (2021) Targeting MicroRNAs by Curcumin: Implication for Cancer Therapy. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **62**, 7718-7729. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1916876>
- [9] Fang, Y., Yan, C., Zhao, Q., Xu, J., Liu, Z., Gao, J., *et al.* (2021) The Roles of Microbial Products in the Development of Colorectal Cancer: A Review. *Bioengineered*, **12**, 720-735. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1889109>
- [10] Xie, K., Ouyang, Y., Wang, Y. and Li, C. (2026) Thoughts on the Scientific Research of the Connotation of Traditional Chinese Medicine Patterns. *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences*, **13**, 3-11. <https://doi.org/10.1016/j.jtcms.2025.12.004>