

青藤碱在结肠癌中的研究进展

——从分子机制到临床转化新策略

沈乾龙^{1,2}, 刘秋霞^{1,2*}

¹绍兴大学医学院, 浙江 绍兴

²绍兴大学附属第一医院肿瘤内科, 浙江 绍兴

收稿日期: 2026年8月9日; 录用日期: 2026年9月3日; 发布日期: 2026年9月10日

摘要

青藤碱是一种从中药青风藤中提取的生物碱, 具有抗炎、抗风湿及免疫调节等作用, 并在临床前研究中展现出良好的抗肿瘤潜力。本文系统综述了青藤碱可以通过多靶点途径发挥协同抗肿瘤效应治疗结肠癌的作用机制: 调控PI3K/Akt/mTOR通路、诱导细胞周期阻滞以抑制肿瘤细胞增殖; 调控ERK/MAPK信号通路及代谢重编程以促进肿瘤细胞凋亡; 抑制慢性炎症并改善肿瘤微环境; 以及调节肠道菌群-免疫轴等。文章还探讨了青藤碱在未来临床应用中的优势与前景, 如在联合用药中减轻化疗或靶向药物的耐药性, 以及通过化学预防阻断“结肠炎癌转化”进程等。此外, 本文分析了当前青藤碱药物研发与临床转化中面临的挑战, 并提出相应对策, 以期青藤碱能尽早实现临床转化并能为结肠癌的防治提供一种新的选择。

关键词

青藤碱, 结肠癌, 抗肿瘤机制, 联合治疗, 化学预防

Research Progress of Sinomenine in Colon Cancer

—From Molecular Mechanisms to Novel Strategies for Clinical Translation

Qianlong Shen^{1,2}, Qiuxia Liu^{1,2*}

¹School of Medicine, Shaoxing University, Shaoxing Zhejiang

²Department of Medical Oncology, The First Affiliated Hospital of Shaoxing University, Shaoxing Zhejiang

Received: August 9, 2026; accepted: September 3, 2026; published: September 10, 2026

*通讯作者。

文章引用: 沈乾龙, 刘秋霞. 青藤碱在结肠癌中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 1147-1156.

DOI: 10.12677/acm.2026.1693148

Abstract

Sinomenine is an alkaloid extracted from the traditional Chinese medicine *Sinomenii caulis*. It has anti-inflammatory, anti-rheumatic and immunomodulatory effects, and has shown good anti-tumor potential in preclinical studies. This article systematically reviews the mechanism by which sinomenine can exert a synergistic anti-tumor effect in the treatment of colon cancer through multiple target pathways: Regulating the PI3K/Akt/mTOR pathway and inducing cell cycle arrest to inhibit tumor cell proliferation; regulating the ERK/MAPK signaling pathway and metabolic reprogramming to promote tumor cell apoptosis; suppressing chronic inflammation and improving the tumor microenvironment; and modulating the gut microbiota-immune axis, among others. The article also explores the advantages and prospects of sinomenine in future clinical applications, such as reducing the resistance to chemotherapy or targeted drugs in combination therapy, and blocking the process of “colitis cancer transformation” through chemoprophylaxis. In addition, this article analyzes the challenges currently faced in the research and development and clinical transformation of sinomenine drugs, and proposes corresponding countermeasures, with the aim of achieving clinical transformation of sinomenine as soon as possible and providing a new option for the prevention and treatment of colon cancer.

Keywords

Sinomenine, Colon Cancer, Anti-Tumor Mechanisms, Combination Therapy, Chemical Prevention

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

结肠癌是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一,截至 2022 年的数据统计,结肠癌发病率世界第三,死亡率世界第二[1],且其发病率呈现明显的“年轻化”趋势[2][3]。尽管目前手术、化疗及靶向治疗等治疗方案已取得重大进展,但约 50%的结肠癌患者会在 5 年内复发并死于此病[4]。中晚期结肠癌发生侵袭或转移等生物学行为,化疗及靶向治疗出现的耐药性[5],免疫治疗的受益人群狭窄等是中晚期结肠癌患者疗效差的重要原因[6]。为了改善中晚期结肠癌的治疗效果,寻找安全有效的药物抑制肿瘤进展成为了目前结肠癌研究的热点。

近年来药用植物及其衍生物逐渐进入大众视野,被广泛应用于临床,诸如紫杉醇等药物展现出了强大的抗肿瘤潜力。青藤碱(Sinomenine, SIN)是一种来源于青风藤及毛青藤根茎中提取出的活性成分[7],其药用形式盐酸青藤碱是青藤碱的水溶性盐酸盐[8],具有抗炎、抗风湿、调节免疫等作用。目前青藤碱在国内被广泛用作治疗和辅助治疗自身免疫病如类风湿性关节炎等[9]。随着对青藤碱研究的深入,其抗肿瘤活性再次引起了学者们的关注,且青藤碱充分发挥了作为生物制剂特有的低耐药性与低药物毒副作用优势[9]。由于青藤碱具备抗炎、抗风湿、抗肿瘤等方面的独特价值,越来越多的研究向青藤碱衍生物的设计合成与新剂型的开发上倾斜[10][11]。

2. 青藤碱抗结肠癌分子机制:多靶点协同攻击

SIN 的抗肿瘤潜力源于其多途径、多靶点的作用机制,具体包括限制肿瘤增殖,诱导肿瘤细胞凋亡

或自噬, 抑制肿瘤侵袭迁移等。这一特征在结肠癌的研究中得以充分体现: SIN 可以通过调控关键基因与蛋白的表达, 同时涉及多条与结肠癌发生发展相关的核心信号通路, 从而实现多维度协同抑制结肠癌的作用(图 1)。

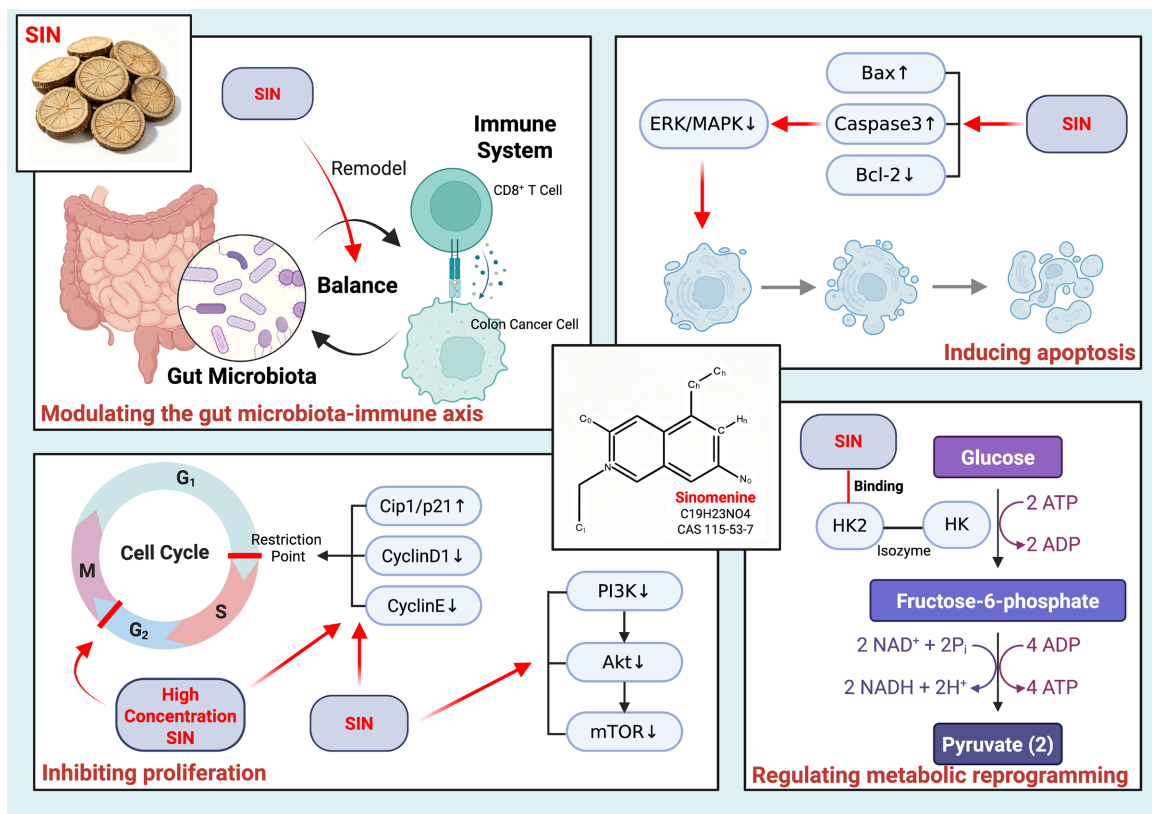


Figure 1. Molecular mechanism of sinomenine's multi-target anti-colon cancer

图 1. 青藤碱多靶点抗结肠癌的分子机制

2.1. 抑制肿瘤细胞增殖

2.1.1. PI3K/Akt/mTOR 通路

PI3K/Akt/mTOR 信号通路是多种恶性肿瘤的重要信号转导通路, 该通路的异常激活或突变会影响肿瘤细胞增殖、自噬、迁移、侵袭和代谢等多个生物学过程[12]。多项研究表明 SIN 能通过调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制肿瘤细胞的增殖与侵袭行为。JIAN 等人关于结肠癌的研究发现 SIN 能降低 SW480 细胞的活力, 表明了 SIN 对结肠癌的增殖抑制作用, 他们的后续研究证明了 SIN 可以通过降低 PI3K 和 AKT 的磷酸化表达阻断 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的激活以达到抑制结肠癌细胞增殖的目的[8]。相反, 激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路能解除对肿瘤细胞增殖的抑制[13]。Song 等人关于乳腺癌的研究中, 通过 IGF-1 处理部分激活了缺氧 MDA-MB-231 SP 细胞的 PI3K/Akt/mTOR 通路, 从而抵消了 SIN 对肿瘤细胞的增殖抑制作用[13]。另外, Duan 等人的研究表明随着 SIN 对 Hela 细胞的增殖抑制作用呈浓度依赖型[14]。

2.1.2. 细胞周期阻滞

细胞周期分为 G1 期、S 期、G2 期、M 期四个阶段, 细胞周期的精准调控过程由一系列重要调控因子(细胞周期蛋白、细胞周期蛋白依赖激酶等)及三个检查点(G1/S、G2/M 和纺锤体检查点)共同完成。当

中间某一环节出现异常时就会出现细胞周期失调,从而导致正常细胞获得自主增殖能力,进入不受外界信号控制的生长状态,转化为肿瘤细胞[15]。早在 11 年前 Yang 等人就揭示了 SIN 通过诱导 G1 期阻滞抑制结肠癌细胞 SW480 的增殖,并呈浓度依赖型;且在高浓度时 SIN 同时可以诱导 G2 期阻滞[16]。同年 Yang 的团队在另一组结肠癌细胞系 SW1116 中做出了同样的结果, SIN 通过上调 Cip1/p21 的表达,下调 Cyclin D1 和 Cyclin E 的表达,诱导 G1 期阻滞抑制结肠癌细胞 SW1116 的增殖[17]。此外,他们通过体内实验对 SIN 与 5-FU 的抗肿瘤效果进行了比较,中低剂量(50, 25 mg/kg)的单药 SIN 可获得与标准化疗方案单药 5-FU 相近的肿瘤抑制率,且 SIN 药物毒性更低[17]。此后 2 年, Zhu 等人的研究再次证明了 SIN 可以诱导细胞周期阻滞抑制结肠癌细胞 SW480 的增殖,其机制为 SIN 诱导了 G1/S 检查点发挥作用从而抑制结肠癌细胞的生长[18]。Yang 和 Zhu 的研究均发现了 SIN 在体内体外实验中均降低了 COX-2 的表达,因此他们推测 COX-2 可能为 SIN 抗肿瘤的一个关键靶点,但具体机制当时尚未明确[17][18]。另外在其他类型的恶性肿瘤中,如卵巢癌、骨髓瘤等[19][20], SIN 同样被报道可以通过阻滞细胞周期以抑制恶性肿瘤增殖活性。

2.2. 诱导肿瘤细胞凋亡

2.2.1. ERK/MAPK 信号通路

凋亡作为细胞程序性死亡的方式之一,主要通过三种途径激活,包括线粒体途径、内质网信号途径及死亡受体途径等[21]。从凋亡的角度来看,肿瘤的发生是由于凋亡过程被抑制或凋亡信号被逃避,细胞不受控制从而无限增殖[21]。早在 2017 年 Yin 等人关于结肠癌的研究发现,在结肠癌中 ERK/MAPK 信号通路呈过度激活状态,通过药物抑制该通路活性可以诱导结肠癌细胞凋亡过程的发生[22]。ERK/MAPK 信号通路可以通过调控凋亡相关蛋白,如 Bcl-2(抗凋亡蛋白)、Bax(促凋亡蛋白)、Caspase3(凋亡过程的终末剪切酶)等,抑制凋亡过程,促进恶性肿瘤增殖。Wu 等人的研究证明了 SIN 可以通过抑制 ERK/MAPK 信号通路,上调 Bax、Caspase3 的表达,下调 Bcl-2 的表达,加速结肠癌细胞 SW480 的凋亡过程,达到抗肿瘤的效果,且呈浓度依赖性[23]。

2.2.2. 代谢重编程

代谢重编程是恶性肿瘤的核心标识,是恶性肿瘤增殖、侵袭、转移等生物学行为的发动机,通过对物质合成途径及能量代谢体系的重塑满足自身无限增殖的需求。恶性肿瘤通过异常激活糖酵解及磷酸戊糖途径产生大量的抗氧化剂 NADPH,为恶性肿瘤细胞提高了一个高度还原性的细胞内环境,有助于线粒体膜的稳定,从而抑制氧化应激引起的细胞凋亡过程[24]。糖酵解的异常激活是恶性肿瘤代谢重编程的重要标志之一,其关键酶己糖激酶的异构体 HKX2 被发现在多种恶性肿瘤中过表达[25], SIN 被发现能够通过 HKX2 结合,抑制异常激活的糖酵解,并促进凋亡基因的表达,从而诱导结肠癌细胞的凋亡过程[26]。

2.3. 控制慢性炎症,改善炎症微环境

癌症的发生发展与慢性炎症密切相关[27],长期炎症环境下多种细胞因子及生长因子的释放会刺激未分化细胞向肿瘤干细胞转化[28]。长期的肠道慢性炎症(如炎症性肠病)环境下,持续的炎症反应在多种不同信号通路(NF- κ B、IL-6/STAT3、COX-2/PGE2、IL-23/Th17、TLRs 等)的共同作用下[29],促使结肠上皮细胞出现异常增生,逐步进展为结肠腺瘤,最终发展为结肠癌,这种结肠癌又被称为结肠炎相关癌,这个过程就是“结肠炎癌转化”。因此,可以通过干预炎症反应相关信号通路上的关键靶点或重要炎症因子来控制慢性炎症、改善炎症微环境,实现达到治疗结肠炎相关癌的目标。一项研究发现 SIN 可以显著下调炎症因子 TNF- α 、IL-23 的分泌及 β -catenin 蛋白的表达,控制炎症反应,并最终抑制结肠癌细胞的增殖[30]。另一项研究发现 SIN 可以通过调控脂质代谢治疗结肠炎相关癌[31]。溶血磷脂酰胆碱(lysoPC)

和溶血磷脂酰乙醇胺(lysoPE)均参与人体炎症反应过程, 其中 lysoPC 在人体中最常见的溶血磷脂。CPT1 是脂肪酸 β -氧化的限速酶, 能将 lysoPC 与 lysoPE 转运至线粒体内部, 并通过 β -氧化进行分解, 产生能量。在 CPT1 的 3 个同工酶中, CPT1A 的催化活性最强。溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶(LPCAT)能催化 lysoPC 生成磷脂酰胆碱, 实现磷脂重塑[32], 避免 lysoPC 在肠道中过度累积, 加重炎症反应。LPCAT 共有 3 种不同的亚型, 在肠道中 LPCAT3 的含量最多[31]。SIN 可以上调 CPT1 和 LPCAT3 的表达, 加速 lysoPC 与 lysoPE 的清除, 并促使过度积累的 lysoPC 转变为磷脂酰胆碱[31], 纠正结肠炎相关癌所带来的脂质代谢紊乱, 改善炎症微环境, 并最终达到治疗结肠炎相关癌的目的。

2.4. 调控肠道菌群 - 免疫轴

除了影响脂质代谢和经典炎症信号通路, SIN 对肿瘤微环境的调控可能与肠道菌群 - 免疫轴有密切联系。Liu 等人在 2025 年关于肠道菌群与结肠恶性肿瘤免疫微环境的综述中提出了以下观点: 肠道菌群能与机体免疫系统形成双向调控[33]: 一方面, 肠道菌群可以通过分泌代谢产物(如短链脂肪酸)、调节模式识别受体通路(TLR4/NLRP3)、通过交替呈递机制激活 CD8⁺ T 细胞等途径调控机体免疫系统; 另一方面, 机体免疫系统分泌的免疫球蛋白 IgA、细胞因子(如 IL-17、IL-22)能筛选与塑造肠道菌群。肠道菌群 - 免疫轴的双向调控平衡的打破, 将导致肠道菌群失调、免疫调控紊乱, 形成慢性炎症, 导致结肠恶性肿瘤进展, 促进免疫逃逸的发生[33]。早在 2021 年, Zhou 等人的研究发现 SIN 可以通过调节肠道菌群组成(增加拟杆菌属丰度、降低变形菌属丰度)并抑制 NLRP3 炎症小体激活, 改善了小鼠结肠炎症状[34], 初步在动物实验中证实了 SIN 的肠道菌群调节作用。2023 年 Jiang 等人的研究阐明了 SIN 治疗类风湿性关节炎的重要机制之一: 通过调节肠道菌群(大幅回升乳杆菌属丰度), 促进色氨酸代谢物的释放, 从而激活芳香烃(AhR)受体, 调节免疫平衡, 从而减轻关节炎与破坏[35], 达到治疗类风湿性关节炎的目的。2026 年的一项研究还发现, 肠道菌群来源的色氨酸代谢物, 能通过 AhR 信号通路, 抑制结肠类器官的焦亡, 起到保护肠道粘膜的作用[36]。基于上述研究, 我们猜想 SIN 可能通过调节肠道菌群, 促进色氨酸代谢物的释放, 激活 AhR 信号通路, 抑制慢性炎症、保护肠道粘膜、调节免疫平衡, 从而重塑失衡的肠道菌群 - 免疫轴, 从而对抗结肠恶性肿瘤。这一假说值得在未来的深入研究和验证, 对于 SIN 抗肿瘤作用机制的探索具有重要意义。

2.5. 其他抗肿瘤机制

SIN 除了可以通过调控 PI3K/Akt/mTOR 通路、诱导细胞周期阻滞抑制肿瘤细胞增殖, 调控 ERK/MAPK 信号通路、代谢重编程诱导肿瘤细胞凋亡, 抑制慢性炎症及改善炎症微环境等方式发挥多靶点协同抗肿瘤的作用, 还能通过调控非编码 RNA 或调控 TGF- β /Smad 信号通路抑制恶性肿瘤的侵袭和迁移能力等[37] [38]。不过这些机制在有关结肠癌的研究中尚未报道。

3. 未来临床转化方向: 化学预防和联合治疗

由于 SIN 抗炎、抗癌的双重药理作用, 使得其能够充分干预“结肠炎癌转化”进程, 故 SIN 在结肠癌领域的临床转化实现方向也逐渐明朗。一方面 SIN 可以通过与化疗或靶向药物联合应用, 增加药物敏感性, 减少耐药的发生。另一方面 SIN 可以作为化学预防制剂应用于结肠癌的高危人群, 治疗慢性炎症, 改善炎症微环境, 延缓或阻止结肠癌的发生。

3.1. 联合治疗

化疗及靶向治疗所存在的耐药性问题, 是中晚期结肠癌在临床治疗过程中面临的主要瓶颈。因此提高化疗及靶向治疗敏感性并逆转耐药性, 是已成为当前肿瘤药物治疗领域的核心研究议题[15]。SIN 在该

领域展现出巨大的应用潜力，其多靶点抗肿瘤特性能够广泛干预肿瘤的发生发展、增殖与侵袭迁移等生物学过程。SIN 的联合应用可以提高化疗药物的疗效，研究表明 SIN 与 5-FU 联合应用于结直肠癌 LoVo 细胞相较于单药使用的抗肿瘤效果更佳，且联合用药并未增加药物毒副反应[39]。SIN 的联合应用可以增加化疗药物敏感性，Liu 等人的研究发现 SIN 通过负调控 PI3K/AKT/Wnt 信号通路上调胃癌细胞对顺铂的敏感性[40]。2024 年的一项研究发现 SIN 的衍生物 D3-3 可以通过增强 FTH1-NCOA4 蛋白，协同激活铁蛋白自噬，并触发铁死亡，在 HCT116 异种植植模型中能促进脂质过氧化并显著抑制肿瘤生长[11]，这项研究在动物实验中证明了 SIN 类衍生物与铁死亡诱导剂具有协同抗肿瘤作用，为 SIN 联合靶向铁死亡通路治疗结直肠癌的临床探索奠定了前期实验基础。基于 2.4 节所述，SIN 可通过重塑肠道菌群 - 免疫轴的双向调控作用抑制结肠恶性肿瘤进展。从免疫调节层面而言，在色氨酸代谢产物、交替呈递机制、Ah 信号通路等机制的协同作用下，激活并增强了 CD8⁺T 细胞的杀伤功能，若联合免疫检查点抑制剂(如 PD-1/PD-L1 抗体)，有望进一步解除 T 细胞耗竭状态，从而放大 CD8⁺T 细胞的抗肿瘤杀伤功能，实现协同增效，为 SIN 联合用药抗肿瘤策略的开发提供了又一潜在方向。

另外，SIN 固有的抗炎抗风湿与免疫调节特性，为其在抗肿瘤治疗中提供了独特的协同作用。SIN 的抗炎镇痛特性可用于治疗癌痛，以缓解癌痛给病人带来的痛苦，尤其是转移性骨癌所致的骨痛[15]，具体通过促进 p65 泛素化及抑制神经炎症小胶质细胞极化来实现[41]。SIN 的抗风湿、免疫调节特性，使其在与化疗药物联合应用中改善由化疗所导致的免疫相关疾病，如结肠炎、肺炎、皮疹等。

尽管 SIN 的多靶点抗肿瘤特性使其在肿瘤联合用药领域展现出了巨大的潜力，但仍存在以下问题限制着 SIN 的临床转化。首先，SIN 血浆半衰期短(表 1)、热光学不稳定、水溶性差、生物利用度低等特点限制了其适用性[42]。其次，目前 SIN 抗肿瘤作用的研究仍处于临床前的基础实验阶段，其临床有效性尚待临床试验验证。更为关键的是，现有的抗肿瘤相关的临床前研究所采用的用药剂量与临床实际安全剂量(风湿类疾病在临床上的常用剂量)之间存在显著差距。以目前临床上常用的正清风痛宁缓释片为例，常用剂量为 60~120 mg，每天 1 次，若症状较重可加至每天 2 次(70 kg 成年人每天 0.86~3.42 mg/kg)。而目前动物实验中 SIN 的常用剂量为 30~120 mg/kg，以大鼠为例，换算成人类等效剂量(HED)则为 4.84~19.35 mg/kg，约为临床安全剂量的 6 倍，这提示未来研究需在优化给药方案或开发新剂型递送系统方面进行更加深入的探索。

Table 1. Summary of pharmacokinetic parameters for sinomenine
表 1. 青藤碱药物代谢动力学参数汇总

	给药方式	剂型剂量	Cmax	T _{1/2} (h)	来源文献
人	口服	普通 80 mg	246.604 ± 71.165 ng/ml	分布相 0.791 ± 0.491 消除相 9.397 ± 2.425	[43]
人	口服	缓释胶囊 60 mg	123 ± 22 ng/ml	13.4 ± 1.6	[44]
雄性 SD 大鼠	口服	90 mg/kg	13.9 ± 4.6 µg/ml	分布相 0.93 ± 0.72 消除相 5.54 ± 3.96	[45]
雄性 SD 大鼠	静脉	50 mg/kg	171.9 ± 83.03 µg/ml	分布相 0.36 ± 0.038 消除相 4.48 ± 2.45	[45]
雄性 Wistar 大鼠	口服	60 mg/kg	11.581 ± 0.942 µg/ml	5.767 ± 1.590	[46]
雄性 Wistar 大鼠	口服	30 mg/kg	5.235 ± 0.390 µg/ml	4.875 ± 0.635	[46]
Beagle 犬	口服	缓释片 120 mg	893.12 ± 292.55 ng/mL	8.6 ± 1.9	[47]
Beagle 犬	口服	缓释微丸 120 mg	1334.45 ± 368.76 ng/mL	20.7 ± 8.7	[47]
兔	口服	50 mg/kg	2867.50 ± 246.76 ng/mL	3.91 ± 1.48	[48]

3.2. 化学预防

化学预防是未来 SIN 实现临床转化的另一方向及领域。由于“结肠炎癌转化”具有起病缓、病程长的特点,因此在炎症长期慢性迁延的过程中尽早进行干预对避免慢性结肠炎发展为实体结肠癌具有临床意义[49]。SIN 作为一种已投入临床使用多年的成熟药物,其药理机制已较为明确,其作为结肠癌化学预防药物具有三重安全性优势。首先 SIN 长期以来在临床上被广泛应用于自身免疫性疾病的治疗,具有更高的临床安全性预期。其次 SIN 提取自中药植物青风藤,具有更低的药物毒副反应。更为重要的是,大量体内外实验已证实 SIN 具有显著的抗肿瘤活性,为其拓展应用于结肠癌化学预防提供了坚实的药效学基础。核转录因子 NF- κ B 是联系慢性炎症和癌症的重要桥梁[50],Xiong 等人的研究发现 SIN 可以通过下调 TLR/NF- κ B 信号通路的表达,抑制炎症因子 IFN- γ 、IL-1 β 、TNF- α 、IL-12P70 和 IL-6 的产生,从而减轻大鼠结肠炎症状[51]。后续另一项研究同样证明了 SIN 可以通过下调 TLR/NF- κ B 信号通路表达来改善大鼠结肠炎[52]。肠道菌群的存在对于激活结肠免疫系统至关重要,一旦肠道菌群的稳态与多样性遭到破坏,肠道免疫反应便会受到影响,从而增加宿主发生炎症和病理性损伤的风险。Zhou 等人的研究发现 SIN 可以通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活及改善小鼠因结肠炎所致的肠道菌群多样性失调,减轻小鼠结肠炎症状[34]。Zhou 团队的后续研究发现 SIN 还可以通过提高 14-3-3 θ 表达和抑制 NF- κ B 信号传导来缓解慢性炎症和改善氧化应激[53]。Notch 信号通路与机体自身免疫及炎症密切相关,在 Notch 的所有受体中 Notch1 受体分布最广,其在维持肠道菌群稳态过程中扮演了重要角色[54] [55]。一项研究发现 SIN 干预可以显著降低结肠炎小鼠 Notch1 受体的基因表达,并下调结肠组织中 Notch1、NICD1、Jagged1、Hes1 蛋白的表达水平,从而降低结肠炎小鼠血清促炎因子的含量,这表明了 SIN 可以通过抑制 Notch 信号通路的过度激活来抑制结肠癌小鼠的慢性炎症[52]。SIN 通过其特有的抗风湿与免疫调节功能改善慢性炎症相关的菌群失调,进而间接缓解结肠炎症,这一作用与其直接的抗炎功效协同,显著提升了其在结肠慢性炎症治疗中的效果,这充分展现了 SIN 作为预防“结肠炎癌转化”药物所具备的独特优势。

4. 总结与展望

青藤碱是从中药青风藤及毛青藤根茎中被提取出来的主要生物活性成分,凭借其低药物毒副反应在临床上具有广泛的应用前景,尤其是作为治疗风湿免疫类疾病的候选药物。随着研究的不断深入,青藤碱的抗肿瘤价值被不断发掘。各种研究表明青藤碱具备独特的多靶点抗肿瘤作用,与结肠癌的相关研究表明青藤碱可以通过调控 PI3K/Akt/mTOR 通路、诱导细胞周期阻滞抑制肿瘤细胞增殖,调控 ERK/MAPK 信号通路、代谢重编程诱导肿瘤细胞凋亡,抑制慢性炎症及改善炎症微环境,调节肠道菌群-免疫轴等方式发挥抗肿瘤作用。青藤碱与化疗药物联用能提高化疗药物的疗效及敏感性,降低耐药性的发生。并基于现有研究,提出了青藤碱联合铁死亡诱导剂或免疫检查点抑制剂的潜在可行性。此外,青藤碱还能用于治疗癌痛,减少癌症患者的痛苦。由于结肠癌发生发展特有的“结肠炎癌转化”机制的存在,而青藤碱具备改善肠道慢性炎症及维持肠道菌群多样性的药理作用,均提示青藤碱在结肠癌防治领域的潜在应用价值。目前有关青藤碱的抗肿瘤研究仍处于临床前阶段,与临床应用所依赖的有效剂量、用药周期及安全性等关键问题,仍有待后续临床试验的探索与解答。另外青藤碱存在的血浆半衰期短、热光学不稳定、水溶性差、生物利用度低等特点限制了其适用性,不过目前研究者们已经通过修改青藤碱的结构或设计合成青藤碱的衍生物等方式尝试提高青藤碱的水溶性及生物利用度[10] [11] [56] [57]。伴随着纳米技术的发展,诸如纳米材料包装、靶向递送系统等方法的引入,或许可以解决青藤碱适用性差的问题[11] [58]。相信随着对青藤碱抗肿瘤机制和靶点的深入探索,以及新型剂型的创新突破,青藤碱能够早日从实验室走向临床,为恶性肿瘤的防治提供一种新的选择。

基金项目

2024 年浙江省医学会临床医学科研专项资金项目: 参麦注射液对乳腺癌辅助放疗患者癌性疲劳的影响及其机制的初步探讨(2024ZYC-A434)。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] Akimoto, N., Ugai, T., Zhong, R., Hamada, T., Fujiyoshi, K., Giannakis, M., *et al.* (2020) Rising Incidence of Early-Onset Colorectal Cancer—A Call to Action. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **18**, 230-243. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-00445-1>
- [3] Ong, S.S., Xu, L., Deng, X., Lu, H. and Xu, T. (2025) Trends, Global Comparisons, and Projections of Early Onset Colorectal Cancer Burden in China Based on GBD Study 2021. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 2969. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-87730-0>
- [4] Liang, W., Fu, W., Wong, C., Wang, Y., Wang, W., Hu, G., *et al.* (2015) The LncRNA H19 Promotes Epithelial to Mesenchymal Transition by Functioning as miRNA Sponges in Colorectal Cancer. *Oncotarget*, **6**, 22513-22525. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4154>
- [5] Liang, G., Zhu, Y., Ali, D.J., Tian, T., Xu, H., Si, K., *et al.* (2020) Engineered Exosomes for Targeted Co-Delivery of miR-21 Inhibitor and Chemotherapeutics to Reverse Drug Resistance in Colon Cancer. *Journal of Nanobiotechnology*, **18**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/s12951-019-0563-2>
- [6] Chen, X., Li, W., Lei, X., Li, Z., Guo, Q., Ma, X., *et al.* (2024) Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors Combined with Bevacizumab in MSS/pMMR Advanced Colorectal Cancer after First-Line Treatment Failure. *Frontiers in Oncology*, **14**, Article ID: 1429095. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1429095>
- [7] Gao, L., Zhong, B. and Wang, Y. (2019) Mechanism Underlying Antitumor Effects of Sinomenine. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **25**, 873-878. <https://doi.org/10.1007/s11655-019-3151-2>
- [8] 菅金波, 张鲁燕, 陈睿, 等. 盐酸青藤碱对结直肠癌细胞生物学行为的影响及作用机制[J]. 滨州医学院学报, 2025, 48(1): 1-6.
- [9] Huang, Z., Mao, X., Chen, J., He, J., Shi, S., Gui, M., *et al.* (2022) The Efficacy and Safety of Zhengqing Fengtongning for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2022**, Article ID: 2768444. <https://doi.org/10.1155/2022/2768444>
- [10] Li, S., Gao, M., Nian, X., Zhang, L., Li, J., Cui, D., *et al.* (2021) Design, Synthesis, Biological Evaluation and Silico Prediction of Novel Sinomenine Derivatives. *Molecules*, **26**, Article 3466. <https://doi.org/10.3390/molecules26113466>
- [11] Zhu, L., Chen, C., Cai, Y., Li, Y., Gong, L., Zhu, T., *et al.* (2024) Identification of a Ferritinophagy Inducer via Sinomenine Modification for the Treatment of Colorectal Cancer. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **268**, Article 116250. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116250>
- [12] He, Y., Sun, M.M., Zhang, G.G., Yang, J., Chen, K.S., Xu, W.W., *et al.* (2021) Targeting PI3K/Akt Signal Transduction for Cancer Therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 425. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00828-5>
- [13] Song, L., Zhang, H., Hu, M., Liu, C., Zhao, Y., Zhang, S., *et al.* (2021) Sinomenine Inhibits Hypoxia Induced Breast Cancer Side Population Cells Metastasis by PI3K/Akt/mTOR Pathway. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **31**, Article 115986. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115986>
- [14] Duan, D., Wang, Y., Pan, D., Jin, X., Yan, Y., Song, P., *et al.* (2022) Rheumatoid Arthritis Drug Sinomenine Induces Apoptosis of Cervical Tumor Cells by Targeting Thioredoxin Reductase *in Vitro* and *in Vivo*. *Bioorganic Chemistry*, **122**, Article 105711. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.105711>
- [15] Zhu, J., Zhu, H. and Gao, J. (2023) The Anti-Tumor Potential of Sinomenine: A Narrative Review. *Translational Cancer Research*, **12**, 2393-2404. <https://doi.org/10.21037/tcr-23-267>
- [16] 杨海波, 施展, 马艳春, 等. 青藤碱对人结肠癌细胞株 SW480 增殖和细胞周期的影响[J]. 医学研究杂志, 2014, 43(7): 72-75.
- [17] Yang, H., Yin, P., Shi, Z., Ma, Y., Zhao, C., Zheng, J., *et al.* (2016) Sinomenine, a COX-2 Inhibitor, Induces Cell Cycle Arrest and Inhibits Growth of Human Colon Carcinoma Cells *in Vitro* and *in Vivo*. *Oncology Letters*, **11**, 411-418. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3838>
- [18] 朱红玲, 王秋荣, 何华琼. 青藤碱对 BALB/C-Nu/Nu 裸小鼠高侵袭性人结肠癌 SW 480 移植瘤增殖及环氧合酶-2

- 表达的影响[J]. 中国中医急症, 2017, 26(4): 591-593, 603.
- [19] Wang, Y., Wu, L., Cai, H., Lei, H., Ma, C., Yang, L., *et al.* (2019) YL064 Directly Inhibits STAT3 Activity to Induce Apoptosis of Multiple Myeloma Cells. *Cell Death Discovery*, **4**, Article No. 44. <https://doi.org/10.1038/s41420-018-0108-8>
- [20] Xu, Y., Jiang, T., Wang, C. and Wang, F. (2019) Sinomenine Hydrochloride Exerts Antitumor Outcome in Ovarian Cancer Cells by Inhibition of Long Non-Coding RNA HOST2 Expression. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, **47**, 4131-4138. <https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1687496>
- [21] 唐琳, 林也, 刘乐平, 等. 青藤碱抗肿瘤作用与分子机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(4): 175-185.
- [22] 殷亮, 王苓, 黄凤昌, 等. 甲磺酸阿帕替尼对结肠癌 HCT-116 细胞增殖的抑制作用及其机制[J]. 南方医科大学学报, 2017, 37(3): 367-372.
- [23] 吴大春, 湛雁冰. 基于 ERK/MAPK 信号通路探讨青藤碱对 SW480 结肠癌细胞活性抑制作用的研究[J]. 西部中医药, 2021, 34(6): 13-18.
- [24] Ju, H., Lin, J., Tian, T., Xie, D. and Xu, R. (2020) NADPH Homeostasis in Cancer: Functions, Mechanisms and Therapeutic Implications. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, Article No. 231. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00326-0>
- [25] Zhou, Z., Qin, J., Song, C., Wu, T., Quan, Q., Zhang, Y., *et al.* (2023) Circrobo1 Promotes Prostate Cancer Growth and Enzalutamide Resistance via Accelerating Glycolysis. *Journal of Cancer*, **14**, 2574-2584. <https://doi.org/10.7150/jca.86940>
- [26] 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.
- [27] 石智尧, 高宇, 刘丽坤, 等. 结直肠癌炎症转化及疾病发展中细胞焦亡的研究进展[J]. 中国全科医学, 2026, 29(27): 4026-4032.
- [28] Afify, S.M., Hassan, G., Seno, A. and Seno, M. (2022) Cancer-Inducing Niche: The Force of Chronic Inflammation. *British Journal of Cancer*, **127**, 193-201. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-01775-w>
- [29] 刘怡彤, 孙洋. 结肠炎癌转化调控机制和化学干预的研究进展[J]. 药科学报, 2022, 57(5): 1273-1281.
- [30] 周龙翔, 张曙, 饶雷平. 青藤碱通过 TNF- α 、IL-23 及 β -Catenin 抑制人结肠癌细胞增殖[J]. 西南国防医药, 2017, 27(12): 1256-1259.
- [31] Zhang, J., Huang, D., Dai, Y. and Xia, Y. (2022) Sinomenine Ameliorates Colitis-Associated Cancer by Modulating Lipid Metabolism via Enhancing CPT1A Expression. *Metabolites*, **12**, Article 946. <https://doi.org/10.3390/metabo12100946>
- [32] 王立康, 韩澳迎, 张丽娜. LPCAT3 在肿瘤中作用的研究进展[J]. 中国药物经济学, 2024, 19(9): 116-120.
- [33] Liu, X.X., Yang, B. and Tang, D.X. (2025) Bidirectional Regulation of the Gut Microbiome-Immune Axis in the Immune Microenvironment of Colorectal Cancer and Targeted Interventions. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **17**, Article 109503. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v17.i10.109503>
- [34] Zhou, Y., Chen, S., Gu, W., Sun, X., Wang, L. and Tang, L. (2021) Sinomenine Hydrochloride Ameliorates Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis in Mice by Modulating the Gut Microbiota Composition Whilst Suppressing the Activation of the NLRP3 Inflammasome. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **22**, Article No. 1287. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10722>
- [35] Jiang, Z., Zeng, S., Huang, T., Lin, Y., Wang, F., Gao, X., *et al.* (2023) Sinomenine Ameliorates Rheumatoid Arthritis by Modulating Tryptophan Metabolism and Activating Aryl Hydrocarbon Receptor via Gut Microbiota Regulation. *Science Bulletin*, **68**, 1540-1555. <https://doi.org/10.1016/j.scib.2023.06.027>
- [36] Liu, M., Li, S., Cui, Y., Zhu, X., Wang, Z., Sun, H., *et al.* (2026) Tryptophan Metabolism Mediated by the Gut Microbiota Inhibits Pyroptosis via the Ahr Signaling Pathway to Maintain Intestinal Epithelial Homeostasis. *Microbiome*, **14**, Article No. 136. <https://doi.org/10.1186/s40168-026-02408-7>
- [37] Zhao, B., Liu, L., Mao, J., Liu, K., Fan, W., Liu, J., *et al.* (2017) Sinomenine Hydrochloride Attenuates the Proliferation, Migration, Invasiveness, Angiogenesis and Epithelial-Mesenchymal Transition of Clear-Cell Renal Cell Carcinoma Cells via Targeting Smad in Vitro. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **96**, 1036-1044. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.11.123>
- [38] Zhang, X., Zhang, L., Chen, M. and Liu, D. (2020) MIR-324-5p Inhibits Gallbladder Carcinoma Cell Metastatic Behaviours by Downregulation of Transforming Growth Factor Beta 2 Expression. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, **48**, 315-324. <https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1703724>
- [39] Zhang, J., Yang, Z., Wu, D., Song, J., Guo, X., Wang, J., *et al.* (2014) Suppressive Effect of Sinomenine Combined with 5-Fluorouracil on Colon Carcinoma Cell Growth. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **15**, 6737-6743. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.16.6737>

- [40] Liu, Y., Liu, C., Tan, T., Li, S., Tang, S. and Chen, X. (2019) Sinomenine Sensitizes Human Gastric Cancer Cells to Cisplatin through Negative Regulation of PI3K/Akt/Wnt Signaling Pathway. *Anti-Cancer Drugs*, **30**, 983-990. <https://doi.org/10.1097/cad.0000000000000834>
- [41] Sun, X., Cao, D., Li, W., Jiang, K., Zhu, F. and Luo, D. (2025) Sinomenine Alleviates Cancer-Induced Bone Pain by Promoting P65 Ubiquitination and Modulating Microglial Polarization. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **392**, Article 103731. <https://doi.org/10.1016/j.jpet.2025.103731>
- [42] Li, D., Zhong, Z., Ko, C., Tian, T. and Yang, C. (2023) From Mundane to Classic: Sinomenine as a Multi-Therapeutic Agent. *British Journal of Pharmacology*, **182**, 2159-2180. <https://doi.org/10.1111/bph.16267>
- [43] 闫小华, 李焕德, 彭文兴, 等. 高效液相色谱法测定人血清和尿中盐酸青藤碱浓度及药代动力学研究[J]. 药学学报, 1997, 32(8): 620-624.
- [44] Su, M., Song, M., Sun, D., Zhao, H., Gu, X., Zhu, L., et al. (2012) Determination of Sinomenine Sustained-Release Capsules in Healthy Chinese Volunteers by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Journal of Chromatography B*, **889**, 39-43. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2012.01.027>
- [45] Liu, Z., Chan, K., Zhou, H., Jiang, Z., Wong, Y., Xu, H., et al. (2005) The Pharmacokinetics and Tissue Distribution of Sinomenine in Rats and Its Protein Binding Ability in Vitro. *Life Sciences*, **77**, 3197-3209. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.05.054>
- [46] Zhang, M., Zhao, Y., Jiang, K., Han, L., Lu, X., Wang, X., et al. (2014) Comparative Pharmacokinetics Study of Sinomenine in Rats after Oral Administration of Sinomenine Monomer and Sinomenium Acutum Extract. *Molecules*, **19**, 12065-12077. <https://doi.org/10.3390/molecules190812065>
- [47] Sun, J., Zhang, T., et al. (2005) Impact of Release Characteristics of Sinomenine Hydrochloride Dosage Forms on Its Pharmacokinetics in Beagle Dogs. *World Journal of Gastroenterology*, **11**, 4547-4551. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i29.4547>
- [48] Yan, H., Yan, M., Li, H., Jiang, P., Deng, Y. and Cai, H. (2014) Pharmacokinetics and Penetration into Synovial Fluid of Systemical and Electroporation Administered Sinomenine to Rabbits. *Biomedical Chromatography*, **29**, 883-889. <https://doi.org/10.1002/bmc.3369>
- [49] 杨利梅, 张影茹, 于浩, 等. 薏苡附子败酱散通过调控 NF- κ B 信号通路对结肠炎癌转化模型小鼠结肠癌发生的影响[J]. 中成药, 2023, 45(12): 4131-4136.
- [50] 刘华, 杨春娟, 吴高松, 等. NF- κ B 信号介导的慢性炎症与癌症形成的关系[J]. 实用药物与临床, 2017, 20(2): 221-223.
- [51] Xiong, H., Tian, L., Zhao, Z., Chen, S., Zhao, Q., Hong, J., et al. (2017) The Sinomenine Enteric-Coated Microspheres Suppressed the TLR/NF- κ B Signaling in DSS-Induced Experimental Colitis. *International Immunopharmacology*, **50**, 251-262. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.06.033>
- [52] Zhang, H., Zheng, H., Wang, Q., Ma, Z., Liu, W., Xu, L., et al. (2024) Sinomenine Hydrochloride Improves DSS-Induced Colitis in Mice through Inhibition of the TLR2/NF- κ B Signaling Pathway. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, **48**, Article 102411. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2024.102411>
- [53] Zhou, Y., Chen, S., Dai, Y., Wu, L., Jin, M., Zhao, J., et al. (2023) Sinomenine Attenuated Dextran Sulfate Sodium-Induced Inflammatory Responses by Promoting 14-3-3 θ Protein and Inhibiting NF- κ B Signaling. *Journal of Ethnopharmacology*, **303**, Article 116037. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.116037>
- [54] Castillo-Azofeifa, D., Fazio, E.N., Nattiv, R., Good, H.J., Wald, T., Pest, M.A., et al. (2019) Atoh1⁺ Secretory Progenitors Possess Renewal Capacity Independent of Lgr5⁺ Cells during Colonic Regeneration. *The EMBO Journal*, **38**, e99984. <https://doi.org/10.15252/emboj.201899984>
- [55] Kobia, F.M., Preusse, K., Dai, Q., Weaver, N., Hass, M.R., Chaturvedi, P., et al. (2020) Notch Dimerization and Gene Dosage Are Important for Normal Heart Development, Intestinal Stem Cell Maintenance, and Splenic Marginal Zone B-Cell Homeostasis during Mite Infestation. *PLOS Biology*, **18**, e3000850. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000850>
- [56] Wei, C., Xu, F., Shi, M., Hu, J., Wang, J., Zhen, B., et al. (2018) Synthesis and Antitumor Activities of Sinomenine Derivatives on Rings A and C. *Journal of Asian Natural Products Research*, **20**, 277-291. <https://doi.org/10.1080/10286020.2017.1386659>
- [57] Yang, H., Jiang, B., Li, W., Du, G., Xu, F., Zhang, Y., et al. (2025) 7 I, a Structurally Modified Sinomenine, Exerts Dual Anti-GBM Effects by Inhibiting Glioblastoma Proliferation and Inducing Necroptosis Which Further Mediates Lysosomal Cell Death. *British Journal of Pharmacology*, **182**, 2310-2331. <https://doi.org/10.1111/bph.17464>
- [58] Cao, J., Huang, J., Gui, S. and Chu, X. (2021) Preparation, Synergism, and Biocompatibility of *in Situ* Liquid Crystals Loaded with Sinomenine and 5-Fluorouracil for Treatment of Liver Cancer. *International Journal of Nanomedicine*, **16**, 3725-3739. <https://doi.org/10.2147/ijn.s207607>