

藏茵陈活性成分蒿本内酯抗结直肠癌研究综述

张艺馨¹, 贾云飞¹, 孙若豪¹, 张建安¹, 谢海蝶¹, 郑瑶¹, 马瑜洁¹, 陈树任², 王平义^{1*}

¹西藏民族大学医学部, 陕西 咸阳

²安阳市儿童医院儿科, 河南 安阳

收稿日期: 2025年3月3日; 录用日期: 2025年4月1日; 发布日期: 2025年4月9日

摘要

结直肠癌是全球范围内高发的恶性肿瘤之一, 现有的治疗方法存在很多问题(如手术后肿瘤复发和转移, 化疗、靶向治疗、免疫治疗产生的毒副作用), 开发高效低毒的抗癌药物已成为亟待解决的重大科学问题。藏药作为传统医学的重要组成部分, 其独特的药理活性和丰富的植物资源为癌症治疗提供了新的研究方向。藏茵陈, 作为藏药八珍之一, 现代化学分析表明, 藏茵陈富含多种化学成分, 这些成分相互协同, 赋予了藏茵陈抗炎、抗氧化、保肝利胆等多种药理活性。已有初步研究表明, 藏茵陈中的主要活性成分蒿本内酯具有显著的抗肿瘤活性, 尤其在炎症抑制和肿瘤生长调控方面具有潜在作用。然而, 蒿本内酯在结直肠癌中的多靶点抑制机制仍缺乏系统性解析, 为进一步推动藏药在癌症治疗中的应用, 本文聚焦藏茵陈主要活性成分蒿本内酯对结直肠癌的抑制作用及分子机制展开综述。

关键词

结直肠癌, 藏药, 藏茵陈, 蒿本内酯, 抗肿瘤活性

A Review on the Study of Ligustilide from *Artemisia capillaris* Thunb., an Active Ingredient of Tibetan Wormwood, against Colorectal Cancer

Yixin Zhang¹, Yunfei Jia¹, Ruohao Sun¹, Jian'an Zhang¹, Haidie Xie¹, Yao Zheng¹, Yujie Ma¹, Shuren Chen², Pingyi Wang^{1*}

¹Department of Medicine, Tibet University for Nationalities, Xianyang Shaanxi

²Department of Pediatrics, Anyang Children's Hospital, Anyang Henan

Received: Mar. 3rd, 2025; accepted: Apr. 1st, 2025; published: Apr. 9th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 张艺馨, 贾云飞, 孙若豪, 张建安, 谢海蝶, 郑瑶, 马瑜洁, 陈树任, 王平义. 藏茵陈活性成分蒿本内酯抗结直肠癌研究综述[J]. 护理学, 2025, 14(4): 487-499. DOI: 10.12677/ns.2025.144067

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the most prevalent malignancies worldwide. Current therapeutic approaches face significant challenges, including postoperative tumor recurrence/metastasis and adverse effects from chemotherapy, targeted therapy, and immunotherapy. The development of highly effective and low-toxicity anticancer agents remains an urgent scientific priority. Tibetan medicine, as a vital component of traditional medical systems, offers novel research avenues for cancer treatment due to its unique pharmacological properties and abundant botanical resources. *Artemisia capillaris* Thunb. (known as “Zangyinchen”), one of the eight precious herbs in Tibetan medicine, has been shown through modern phytochemical analyses to contain diverse bioactive compounds that synergistically confer anti-inflammatory, antioxidant, hepatoprotective, and chologogic activities. Preliminary studies indicate that ligustilide, its primary active constituent, exhibits remarkable antitumor effects, particularly through inflammation suppression and tumor growth regulation. However, the multi-target inhibitory mechanisms of ligustilide against CRC remain poorly elucidated. To advance the application of Tibetan medicine in oncology, this review systematically summarizes the inhibitory effects and molecular mechanisms of ligustilide from *Artemisia capillaris* Thunb. on colorectal cancer.

Keywords

Colorectal Cancer, Tibetan Medicine, *Artemisia capillaris* Thunb., Ligustilide, Antitumor Activity

Copyright © 2025 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

在全球范围内，结直肠癌的发病率与死亡率一直居高不下，已然成为危害人类健康的重大公共卫生问题。据最新癌症统计数据显示，结直肠癌在所有恶性肿瘤中的发病顺位和死亡顺位均位居前列，给患者家庭及社会带来沉重负担。因此，积极探寻高效且低毒的抗癌药物，成为当下癌症研究领域的紧迫任务。

藏茵陈作为藏医药宝库中的重要一员，在传统医学中被广泛应用于多种疾病的治疗。近年来，其主要活性成分蒿本内酯在抗肿瘤领域显示出潜在的应用价值，多项研究提示它可能具有潜在的抗癌特性，特别是在结直肠癌抑制方面展现出独特优势，吸引了众多科研工作者的目光。深入剖析蒿本内酯抑制结直肠癌的分子机制，对于推动新型抗癌疗法的开发，改善结直肠癌患者的预后具有重要意义。

2. 结直肠癌概述

2024年2月国际癌症研究机构的研究团队在《临床医师癌症杂志》(CA: A Cancer Journal for Clinicians)发布的《2022全球癌症统计报告》显示2022年结直肠癌居全球癌症发病谱第3位和死因谱第2位，结直肠癌在我国男性癌症发病谱中居第2位，在女性癌症死因谱中居第2位。结直肠癌与社会经济发展、生活方式密切相关[1]。全球2022年新增病例1,926,118例结直肠癌(包括肛管癌)患者，且发病率有上升趋势[2]。

目前化疗仍是结直肠癌的重要治疗手段，但由于化疗药物的全身毒性和机体耐药性等特点，极大限

制了其广泛应用和疗效的发挥。因此,寻找新的、毒性较低且有效的抗肿瘤药物成为研究的热点。中药在联合化疗协同增效,改善并发症,提高患者生活质量等方面现已取得显著疗效[3]。中医药防治结直肠癌虽效果显著,但常缺乏具体的分子作用机制,基于网络药理学构建药物-靶点-疾病交互网络,揭示药物的多靶点作用机制,开启了中药治疗疾病机制研究的新篇章[4]。藏药作为中国传统医学的重要组成部分,在藏区用于治疗多种疾病,尤其在抗炎和免疫调节方面展现出独特的优势,具有丰富的药用资源。深入挖掘藏药中的活性成分,探讨其在现代医学中的应用潜力,已成为肿瘤治疗领域的一个新兴方向。

3. 藏药活性成分研究进展

3.1. 藏药抗肿瘤研究的全球背景与藏茵陈的独特价值

全球范围内,基于天然产物的抗肿瘤药物开发已成为药物研发的重要方向。例如,紫杉醇、长春碱等天然来源的抗癌药物已在临床上广泛应用,其多靶点作用和低毒性特点备受关注[5][6]。近年来,藏药因其丰富的植物资源和独特的药理活性,逐渐成为抗肿瘤研究的新热点。例如,藏药红景天中的红景天苷可抑制肿瘤细胞增殖,雪莲花中的莽草酸则显示出抗迁移作用[7]。然而,藏药中许多活性成分的分子机制仍待深入挖掘,尤其是传统藏药材藏茵陈(*Artemisia sacrorum*)的抗肿瘤潜力尚未被充分开发。

藏茵陈作为藏药八珍之一,藏语称为“蒂达”,是龙胆科獐牙菜属、扁蕾属、花锚属及虎耳草科虎耳草属植物的总称,主要分布于中国西藏、青海及喜马拉雅周边地区[8]。其在《晶珠本草》《四部医典》等藏医经典中被广泛记载,用于治疗热症、肝胆疾病及血液疾病[9]。《中国药典 2015 版》也将其收录为标准药材[10]。现代化学分析表明,藏茵陈富含黄酮类、萜类、生物碱及香豆素等成分,这些成分通过协同作用赋予其抗炎、抗氧化、保肝利胆等活性[11]。例如,黄酮类化合物可清除自由基以减轻肝损伤[12],萜类成分则调节胆汁代谢,改善肝胆功能[13]。

值得注意的是,藏茵陈的主要活性成分蒿本内酯(属倍半萜类化合物)因其独特的化学结构(苯环与内酯环组合),展现出抗炎、抗病毒、免疫调节及潜在的抗肿瘤活性[14]。初步研究表明,蒿本内酯在肺癌、肝癌细胞系中可抑制增殖并诱导凋亡[15][16],但其在结直肠癌中的作用机制尚未被系统研究。此外,藏茵陈的临床应用已延伸至多种复方制剂(如二十五味珊瑚丸、肝泰舒胶囊),但其单一活性成分的靶向研究仍处于起步阶段[17]。

3.2. 蒿本内酯的研究现状与挑战

蒿本内酯作为藏茵陈的核心活性成分,近年研究揭示了其多方面的药理潜力。除抗肿瘤作用外,其在神经系统疾病(如阿尔茨海默病)模型中也表现出认知功能改善作用,并通过抑制炎症相关通路(如 NF- κ B)调节肿瘤微环境[18]。然而,现有研究多集中于体外实验或单一通路分析,缺乏对结直肠癌中多靶点机制的系统探讨。例如,蒿本内酯可能通过抑制 Wnt/ β -catenin 和 PI3K/Akt 信号通路干预肿瘤增殖,但其具体作用节点尚未明确[19]。初步证据显示,蒿本内酯可增强 NK 细胞活性,但其与免疫治疗(如 PD-1 抑制剂)的协同效应仍需进一步验证[20]。此外,蒿本内酯的药代动力学特性及耐药机制研究几乎空白,这严重限制了其临床转化潜力[21]。

3.3. 未来研究方向

为充分挖掘藏茵陈及蒿本内酯的抗肿瘤价值,未来的研究应聚焦于以下几个方向:

首先,多组学整合分析是揭示蒿本内酯作用机制的关键。通过结合转录组、蛋白质组学和代谢组学技术,可以系统解析蒿本内酯在结直肠癌中的多靶点作用网络。例如, Sanchez-Vega 等通过多组学分析揭示了天然化合物在结直肠癌中的多靶点作用,为蒿本内酯的研究提供了重要参考[22]。这种方法能够明

确蒿本内酯的核心作用靶点，并揭示其与其他信号通路的交互作用，为精准治疗提供理论依据。

其次，临床前模型验证是推动蒿本内酯向临床应用转化的重要环节。利用结直肠癌类器官和患者来源异种移植(PDX)模型，可以更真实地模拟肿瘤的异质性和微环境，从而评估蒿本内酯的体内疗效与安全性。Yao 等的研究表明，PDX 模型能够有效模拟结直肠癌的异质性，并为药物筛选提供了可靠工具[23]。通过这些模型，可以进一步优化蒿本内酯的给药剂量和方案，为后续临床试验奠定基础。

最后，联合治疗策略是提高蒿本内酯抗肿瘤疗效的重要途径。蒿本内酯与化疗药物、免疫检查点抑制剂(如 PD-1 抑制剂)的协同效应值得深入探索。例如，Garrett 等研究发现，肠道菌群调控可显著增强 PD-1 抑制剂的疗效，这为蒿本内酯的联合治疗提供了新思路[24]。此外，基于蒿本内酯的免疫调节潜力，探索其与 CAR-T 细胞疗法或肿瘤疫苗的联合应用，可能为结直肠癌患者带来更高效的治疗选择。

4. 蒿本内酯抑制结直肠癌的分子机制

随着生物信息学技术的发展，越来越多的抗癌药物研究探索药物作用的信号通路以及多条信号通路的交互作用(见图 1)。

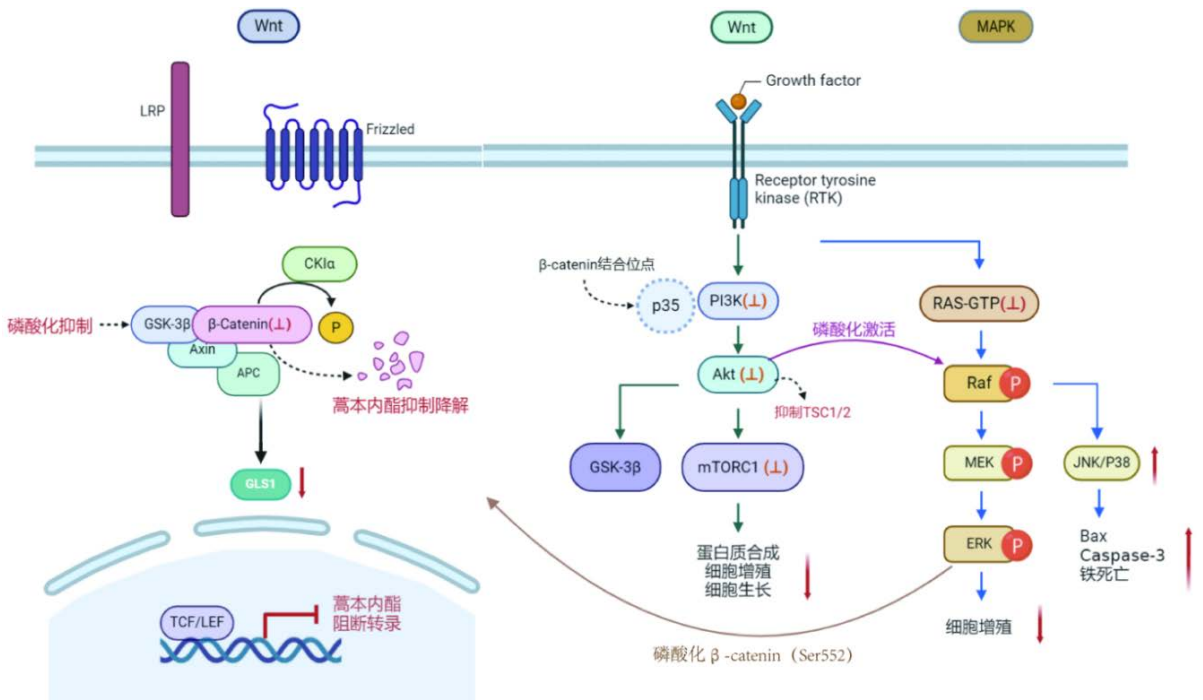


Figure 1. Pathway interaction (the red “L” indicates inhibition)

图 1. 通路交互作用(红色 “L” 表示抑制)

4.1. 调控信号通路

4.1.1. Wnt/β-Catenin 信号通路

Wnt/β-catenin 信号通路在结直肠癌的发生发展过程中扮演着关键角色，该通路的异常激活是结直肠癌的重要分子特征之一。正常生理状态下，β-catenin 在细胞内与多种蛋白形成复合物，并被磷酸化后经泛素-蛋白酶体途径降解，维持较低水平表达。然而，在结直肠癌发生时，该通路中的关键蛋白发生突变或异常激活，导致 β-catenin 蛋白积累并进入细胞核，与转录因子结合，激活下游靶基因如 c-Myc、Cyclin D1 等的表达，从而促进细胞增殖、抑制细胞凋亡[25] [26]。

Wnt/ β -catenin 信号通路是结直肠癌发生发展的核心驱动因素之一。近年研究进一步揭示了该通路与其他分子机制的交互作用。例如, 2021 年《Nature》的一项研究表明, 结直肠癌细胞中 Wnt/ β -catenin 通路的激活可通过调控谷氨酰胺代谢促进肿瘤细胞增殖, 同时抑制免疫微环境中 CD8⁺ T 细胞的浸润, 形成免疫抑制表型[27]。此外, 2023 年《Cancer Research》的研究发现, β -catenin 的核转位不仅依赖经典突变, 还可通过肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)分泌的 IL-6 激活 STAT3 信号, 间接增强 β -catenin 的稳定性, 促进结直肠癌转移[28]。

值得注意的是, Wnt 通路与 PI3K/Akt 信号存在显著交互作用。2022 年《Cell Reports》的研究表明, β -catenin 可通过直接结合 PI3K 调控亚基 p85 α , 激活 PI3K/Akt 通路, 进而促进结直肠癌细胞存活和化疗耐药[29]。这一机制揭示了 Wnt 与 PI3K/Akt 通路的协同致癌效应。

蒿本内酯对 Wnt/ β -catenin 通路的抑制作用已得到初步验证。除抑制 β -catenin 蛋白表达外, 最新研究表明, 蒿本内酯可能通过下调谷氨酰胺酶(GLS1)的表达, 干扰 Wnt 通路驱动的代谢重编程, 从而抑制肿瘤能量供应[30]。此外, 蒿本内酯对 IL-6/STAT3 通路的抑制作用可能间接阻断 β -catenin 的异常激活, 提示其多靶点调控潜力。

4.1.2. PI3K/Akt 信号通路

PI3K/Akt 信号通路是细胞内重要的信号转导通路之一, 在细胞存活、增殖、代谢等过程中发挥着关键作用。当细胞受到生长因子等刺激时, PI3K 被激活, 进而磷酸化下游的 Akt 蛋白, 激活的 Akt 通过磷酸化一系列底物蛋白, 调节细胞周期进程、促进细胞存活和增殖。在结直肠癌中, 该通路常常处于过度激活状态, 导致肿瘤细胞的失控生长[31]。

PI3K/Akt 信号通路在结直肠癌中的调控机制不断扩展。2022 年《Cancer Research》的研究指出, PI3K/Akt 通路的激活可通过上调 PD-L1 表达, 促进肿瘤免疫逃逸, 而抑制该通路可增强抗 PD-1 治疗的疗效[32]此外, 2023 年《Nature Communications》报道, PI3K/Akt 通路肠道菌群失调密切相关, 特定菌群代谢产物(如丁酸盐)可通过抑制 PI3K/Akt 信号抑制结直肠癌进展[33]。

PI3K/Akt 与 MAPK 通路的交互作用在肿瘤进展中尤为重要。2021 年《Molecular Cancer》的研究显示, Akt 激活后通过磷酸化 Raf-1 蛋白, 增强 ERK 信号通路的活性, 从而协同促进结直肠癌细胞增殖和侵袭[34]。此外, PI3K/Akt 通路还可通过抑制 JNK/p38 MAPK 的凋亡信号, 维持肿瘤细胞存活[35]。

蒿本内酯对 PI3K/Akt 通路的抑制作用可能不仅限于直接抑制磷酸化。最新研究提示, 蒿本内酯可通过调节肠道菌群组成, 减少促癌菌(如具核梭杆菌)的丰度, 间接抑制 PI3K/Akt 通路的激活[36]。此外, 蒿本内酯联合 PD-1 抑制剂在动物模型中显示出协同抗肿瘤效应, 提示其免疫调节潜力[37]。

4.1.3. MAPK 信号通路

丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路是细胞内重要的信号传导通路, 在细胞增殖、分化、凋亡以及应激反应等过程中发挥关键作用。该通路主要包括细胞外信号调节激酶(ERK)、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)和 p38 MAPK 三条主要分支。在结直肠癌发生发展过程中, MAPK 通路的异常激活较为常见, 可促使肿瘤细胞增殖、抑制凋亡, 并增强肿瘤细胞的侵袭和转移能力[38]。

MAPK 通路在结直肠癌中的研究持续深入。2021 年《Nature》的一项研究揭示了 KRAS 突变驱动的结直肠癌中, ERK 信号通过调控 AP-1 转录因子促进肿瘤干性维持[39]。此外, 2023 年《Cancer Cell》的研究发现, JNK/p38 MAPK 通路的激活可诱导肿瘤细胞铁死亡(ferroptosis), 为靶向耐药性结直肠癌提供了新策略[40]。

MAPK 通路与 Wnt 信号的交互作用亦值得关注。2023 年《Science Signaling》的研究表明, ERK 可

通过磷酸化 β -catenin 的 Ser552 位点, 增强其转录活性, 从而放大 Wnt 信号驱动的肿瘤生长[41]。此外, JNK 通路被证实可通过调控 Snail 蛋白表达, 促进 Wnt/ β -catenin 介导的上皮-间质转化(EMT), 加速结直肠癌转移[42]。

蒿本内酯对 MAPK 通路的差异化调控可能具有重要临床意义。最新研究表明, 蒿本内酯可通过激活 JNK/p38 MAPK 通路诱导铁死亡, 同时抑制 ERK 介导的肿瘤干性, 从而克服化疗耐药[43]。此外, 蒿本内酯与铁死亡诱导剂(如 erastin)联用, 在体外实验中显示出协同杀伤效应。

4.1.4. YAP/TAZ 信号通路

近年研究发现, Hippo-YAP/TAZ 信号通路在结直肠癌转移和耐药中起关键作用。2022 年《Nature》报道, YAP/TAZ 的激活可通过整合机械信号与 Wnt 通路, 促进肿瘤细胞侵袭和转移[44]。2023 年《Cancer Research》进一步揭示, YAP/TAZ 信号通过调控肿瘤微环境中 CAFs 的活化, 形成促转移生态位[45]。

初步研究表明, 蒿本内酯可能通过抑制 YAP/TAZ 的核定位, 阻断其与 TEAD 转录因子的结合, 从而抑制结直肠癌细胞的迁移和侵袭[46]。这一发现为蒿本内酯的多靶点作用提供了新证据。

4.2. 影响肿瘤微环境

4.2.1. 抑制血管生成

肿瘤的生长与转移离不开新生血管的支持, 新生血管为肿瘤细胞提供氧气和营养物质, 并带走代谢废物。血管内皮生长因子(VEGF, vascular endothelial growth factor)及其受体在肿瘤血管生成过程中起着核心调控作用。VEGF 与其受体结合后, 激活一系列信号通路, 促进血管内皮细胞的增殖、迁移和管腔形成。

研究表明, 蒿本内酯能够显著降低癌细胞中 VEGF 及其受体(如 VEGFR1、VEGFR2)的表达水平。通过体外血管生成实验, 如 Matrigel 基质胶上的血管内皮细胞管腔形成实验, 发现蒿本内酯处理后的血管内皮细胞形成的管腔数量明显减少、长度缩短。在体内实验中, 对荷瘤小鼠肿瘤组织进行免疫组化分析, 发现蒿本内酯处理组肿瘤组织内微血管密度显著低于对照组。这些结果表明蒿本内酯通过抑制 VEGF 信号通路, 减少肿瘤血管生成, 切断肿瘤的营养供应, 进而抑制肿瘤的生长与发展[47]。

4.2.2. 调节免疫微环境

肿瘤微环境中的免疫细胞对肿瘤的发生发展具有重要影响。T 细胞和 NK 细胞是机体抗肿瘤免疫的关键效应细胞, 其中 CD8⁺ T 细胞能够特异性识别并杀伤肿瘤细胞, NK 细胞则可以非特异性地杀伤肿瘤细胞。然而, 肿瘤细胞常常通过多种机制逃避免疫监视, 导致机体抗肿瘤免疫功能受到抑制。

研究发现, 蒿本内酯能够调节荷瘤小鼠肿瘤微环境中的免疫细胞活性。通过对肿瘤组织进行免疫组化和流式细胞术分析, 发现蒿本内酯处理后, 肿瘤组织中 CD8⁺ T 细胞的浸润数量显著增加, 同时 NK 细胞的杀伤活性也得到增强。进一步研究表明, 蒿本内酯可能通过调节肿瘤微环境中的细胞因子分泌, 如增加干扰素- γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等细胞因子的表达, 激活免疫细胞的抗肿瘤活性, 从而增强机体对结直肠癌细胞的免疫监视与杀伤能力[48]。

4.3. 与同类中药单体的作用机制对比

近年来, 多种中药单体因具有多靶点、低毒性的特点, 在结直肠癌治疗中展现出潜力。本文选取姜黄素、青蒿素衍生物(如双氢青蒿素)、人参皂苷 Rg3 及白藜芦醇等代表性中药单体, 与蒿本内酯的作用机制进行对比, 以凸显其独特性与研究价值(见表 1)。

Table 1. Comparison of the mechanisms of action of traditional Chinese medicine monomers against colorectal cancer
表 1. 抗结直肠癌中药单体作用机制对比

成分	核心通路/靶点	微环境干预	局限性
蒿本内酯	协同抑制 Wnt/ β -catenin 通路 调控 PI3K/Akt/mTOR 磷酸化级联 差异化激活 JNK/p38 MAPK 诱导铁死亡	抑制血管生成 (下调 VEGF/VEGFR) 提升 CD8+ T 细胞浸润 增强 NK 细胞活性	临床数据缺乏 耐药机制未明确
姜黄素	NF- κ B 通路抑制(IKKB 磷酸化减少) Wnt/ β -catenin 部分抑制	抑制炎症 (降低 TNF- α /IL-6 等)	生物利用度 < 5% 无免疫微环境调控作用
青蒿素衍生物	铁依赖性 ROS 生成 LC3-II 介导的自噬激活	VEGF 表达抑制	高剂量致氧化应激损伤 免疫调节能力缺失
人参皂苷 Rg3	PI3K/Akt/mTOR 通路抑制 MMP-9 表达下调(抑制侵袭)	免疫调节 (促进 CD8+ T 细胞浸润)	水溶性差(< 0.1 mg/mL) 对 NK 细胞无激活效应
白藜芦醇	SIRT1 介导的组蛋白去乙酰化 (HDAC 抑制) ERK 磷酸化抑制	表观遗传调控 (miR-21 下调)	代谢快、半衰期短 抑制促凋亡 JNK 通路

4.3.1. 姜黄素(Curcumin)的作用机制

姜黄素作为一种经典中药单体，主要通过抑制 NF- κ B 通路的激活来减少促炎因子(如 TNF- α 、IL-6)的释放，从而降低肿瘤微环境中的炎症反应[49]。此外，姜黄素可通过调控 Wnt/ β -catenin 通路抑制 β -catenin 的核转位，并下调 c-Myc 和 Cyclin D1 的表达，但其作用强度弱于蒿本内酯[50]。尽管姜黄素还通过抑制组蛋白去乙酰化酶(HDAC)发挥表观遗传调控作用[51]，但其生物利用度低的问题限制了临床应用，需依赖纳米载体或联合用药以提高疗效[52]。

4.3.2. 青蒿素衍生物(如双氢青蒿素，DHA)的作用机制

青蒿素衍生物通过铁依赖性机制产生活性氧(ROS)，触发癌细胞线粒体损伤和凋亡[53]。同时，这类化合物可通过激活自噬相关蛋白 LC3-II 诱导癌细胞自噬，但过量自噬可能导致耐药性[54]。虽然青蒿素衍生物能抑制 VEGF 表达以阻断血管生成[55]，但其作用靶点单一，对免疫微环境的调节能力有限。此外，高剂量使用可能引发氧化应激，损伤正常细胞[56]。

4.3.3. 人参皂苷 Rg3 的作用机制

人参皂苷 Rg3 通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路阻断 Akt 磷酸化，诱导细胞周期停滞于 G0/G1 期[57]。其还能促进 CD8+ T 细胞浸润至肿瘤组织，但对 NK 细胞的激活作用弱于蒿本内酯[58]。此外，Rg3 通过下调基质金属蛋白酶 MMP-9 抑制肿瘤侵袭和转移[59]。然而，其低溶解度问题限制了生物利用度，需通过结构修饰或递送系统优化[60]。

4.3.4. 白藜芦醇(Resveratrol)的作用机制

白藜芦醇通过激活 SIRT1 去乙酰化酶抑制促癌基因表达[61]并调控 MAPK 通路抑制 ERK 磷酸化，但可能同时抑制促凋亡的 JNK 通路[62]。此外，其通过调控 miRNA (如 miR-21)的表达抑制肿瘤生长[63]。然而，白藜芦醇代谢速度快、体内半衰期短的特性导致其疗效难以持久[64]。

4.3.5. 蒿本内酯(Ligustilide)的独特性与优势

相较于其他中药单体，蒿本内酯在多通路协同调控方面具有显著优势。其同时靶向 Wnt/ β -catenin、

PI3K/Akt 和 MAPK 通路,覆盖细胞增殖、凋亡及代谢调控的关键节点[65]。例如,蒿本内酯差异化调节 MAPK 分支,抑制 ERK 磷酸化以阻断增殖信号,同时激活 JNK/p38 通路诱导凋亡,从而避免单一通路干预的耐药风险。此外,蒿本内酯对肿瘤微环境的双重干预能力尤为突出:一方面通过下调 VEGF/VEGFR 信号抑制血管生成,作用强度与青蒿素相当[66];另一方面显著增加 CD8⁺ T 细胞浸润并增强 NK 细胞活性,免疫调节能力优于人参皂苷 Rg3 和白藜芦醇[67]。动物实验表明,蒿本内酯在有效剂量下未表现显著肝肾毒性,与姜黄素和白藜芦醇相比,安全性更具潜力[68]。

5. 研究现状与挑战

尽管目前针对蒿本内酯对结直肠癌抑制作用及其分子机制的研究已取得了一定进展,但距离实际临床应用仍面临诸多挑战。

5.1. 靶点机制与耐药性问题

蒿本内酯通过抑制 PI3K/Akt 信号通路发挥抗肿瘤作用,但长期靶向该通路可能引发耐药性。研究表明,结直肠癌细胞可通过激活代偿性信号通路(如 MAPK/ERK 或 mTOR)或上调促存活蛋白(如 BCL-2)逃逸药物抑制,导致疗效下降[69]。此外,肿瘤微环境中的炎症因子(如 IL-6)可能通过 STAT3 通路激活 PI3K/Akt 下游效应分子,削弱蒿本内酯的治疗效果[70]。因此,阐明耐药机制并开发联合靶向策略(如 PI3K/Akt 与 MAPK 双通路抑制)是未来研究的重点方向。

5.2. 临床转化研究的科学性与复杂性

现有研究大多停留在细胞和动物模型阶段,缺乏大规模、多中心、随机对照的临床研究来验证其在人体中的疗效和安全性。细胞实验和动物实验虽然能够初步揭示蒿本内酯的作用机制和效果,但人体生理环境更为复杂,药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程可能与实验模型存在差异[71]。此外蒿本内酯的体内药代动力学特性尚未完全明确,例如其生物利用度、代谢途径及半衰期等关键参数仍需系统研究[72]。若其口服吸收率低或首过效应显著,需开发新型给药系统(如纳米脂质体或靶向递送技术)以提高疗效[73]。此外,蒿本内酯的化学稳定性可能受制剂工艺影响,需通过结构修饰或辅料优化解决。因此,开展严谨的临床试验,评估蒿本内酯对结直肠癌患者的治疗效果、不良反应等,是将其转化为临床应用的关键环节。

5.3. 异质性管理与样本招募

结直肠癌患者具有高度异质性,不同分期、分子亚型(如微卫星稳定型与不稳定型)对治疗反应差异显著,这对临床试验的纳入和排除标准提出了更高要求[74]。此外,患者招募面临多重障碍:一方面,符合条件的患者数量有限,尤其在罕见亚型中;另一方面,患者可能因对传统治疗的依赖或对新型药物的不信任而拒绝参与[75]。因此,需加强患者教育以提高参与意愿并实施多中心管理,开发区块链支持的患者招募平台,实现多个研究中心的实时数据共享与智能匹配。

5.4. 伦理与安全性问题

临床研究的推进需严格遵守伦理规范。首先,蒿本内酯作为天然产物,其长期毒性数据尚未完善,可能引发潜在的安全隐患(如肝肾毒性或免疫系统副作用),需在临床试验中建立严格的安全性监测体系[76]。其次,患者知情同意的过程中需充分告知药物研究性质及潜在风险,尤其是针对晚期癌症患者群体,其生理和心理状态可能影响决策能力[77]。应对伦理与安全性挑战,需创新知情同意模式。针对晚期癌症患者群体,可设计风险适应性知情同意书,嵌入虚拟现实技术三维展示肿瘤微环境干预过程,并通过脑

电波监测评估患者的认知理解程度。在安全性监测方面,除常规肝肾功能检测外,需引入循环肿瘤细胞(Circulating Tumor Cell, CTC)计数和肠道菌群宏基因组分析,早期预警免疫相关性肠炎等特殊不良反应。

5.5. 联合用药的未知风险

虽然蒿本内酯与化疗药物(如奥沙利铂)联用展现出协同潜力,但其与传统化疗、靶向治疗或免疫疗法的相互作用机制仍不明确。例如,蒿本内酯可能通过调控 CYP450 酶系影响其他药物的代谢,导致疗效波动或毒性叠加[78]。因此,需通过药代动力学-药效学(PK/PD)模型及体外相互作用实验,系统性评估联合用药的风险。

5.6. 高昂的研究成本与资源限制

大规模临床试验需要巨额资金支持,包括药物制备、多中心协作、长期随访及数据管理等方面。据统计,单一抗癌药物的 III 期临床试验成本可高达数千万至数亿美元[79]。对于蒿本内酯这类天然产物,其产业化制备工艺尚不成熟,产业化面临原料和标准化挑战,可能进一步增加生产成本。此外,多中心研究的协调与质量控制(如标准化给药方案、数据采集一致性)也需要大量人力与时间投入[80]建议在西藏林芝建种植基地,用 HPLC 控制蒿本内酯含量变异系数 $< 5\%$ 。探索低温超临界 CO_2 萃取技术,提升提取率至 85% 以上。质量评价需化学-生物双模质控,确保蒿本内酯 $\geq 90\%$, SW480 细胞 $\text{IC}_{50} \leq 15\mu\text{M}$ 。研究成本控制需创新管理模式,建立中心实验室统一处理血样病理检测,降低多中心试验检测成本 40% 。利用 RTSM 和 ePRO 系统,将 III 期临床试验费用降低。为应对初期高成本,可申请国家专项基金,并通过联盟整合资源,推进研究到产业化转化。

6. 结论与展望

综上所述,蒿本内酯作为藏茵陈的主要活性成分,对结直肠癌具有显著的抑制作用,其抗癌效应通过调控多条信号通路以及影响肿瘤微环境等多种分子机制来实现。这些研究成果为结直肠癌的治疗提供了新的潜在策略和药物靶点。

随着生物信息学技术的发展,网络药理学和分子对接技术已成为天然药物研究中的重要工具。这些技术可以通过构建药物与疾病的多靶点网络,揭示天然产物的作用机制,并预测其可能的靶点。近年来,越来越多关于抗癌药物的研究开始结合网络药理学技术,探索药物与多条信号通路的交互作用。本项目将采用多组学分析联合网络药理学这一新兴手段,建立直肠癌单细胞转录图谱,进行细胞间通讯分析、轨迹分析和转录因子调控网络分析。此外结合单细胞差异分析数据,进一步进行网络药理学分析:与藏茵陈的主要活性成分蒿本内酯寻找交集基因、富集结果、寻找核心基因、信号通路、分子对接及可视化。预测和验证蒿本内酯在结直肠癌中的潜在靶点,并通过体外细胞实验和体内动物模型验证其分子机制。

展望未来,为了将蒿本内酯真正转化为有效的临床治疗药物,亟待开展大规模的临床研究。通过严格的临床试验设计,评估其在不同分期、不同分子亚型结直肠癌患者中的疗效和安全性,确定最佳的给药剂量、给药途径和疗程。同时,深入研究蒿本内酯的体内药代动力学特性,结合其作用机制,优化给药方案,提高药物疗效。建议采用 NGS 技术对入组患者进行 CMS 分型分层,重点纳入占比 35% 的 CMS3 (代谢型)亚群,该亚型 Wnt 通路活跃的特性与蒿本内酯作用机制高度契合。在剂量探索阶段,可应用改良毒性概率区间模型(mTPI-2)进行自适应剂量递增,结合 ctDNA 动态监测和 T 细胞受体库测序,建立基于生物标志物的疗效预测模型。

为了探索多靶点机制和耐药性的问题,首先可以采用多组学整合研究,构建 CRISPR 全基因组筛选联合单细胞转录组技术平台,系统解析蒿本内酯对 Wnt/ β -catenin、PI3K/Akt 和 MAPK 通路的协同调控机

制, 重点关注 β -catenin Ser675 磷酸化等关键节点。其次进行耐药性模型开发, 通过长期低剂量诱导建立耐药细胞株, 结合类器官共培养系统模拟肿瘤微环境介导的耐药, 揭示 mTORC1/S6K1 通路的代偿激活机制。此外还可以建立完善智能预测模型, 整合 TCGA 数据库与分子对接数据, 开发 AI 驱动的“蒿本内酯-靶点-通路”预测模型, 筛选 HDAC6、IDO1 等潜在协同靶点。此外, 加强蒿本内酯与其他抗癌药物联合应用的研究, 探索协同增效的联合用药方案, 有望为结直肠癌患者带来更加精准、有效地治疗选择, 为改善结直肠癌患者的预后带来新的希望。

综上所述, 本研究具有重要的科学意义和应用前景, 将有助于推动藏药材在现代抗癌药物开发中的应用, 为结直肠癌治疗提供新的研究思路和潜在药物靶点。

基金项目

西藏民族大学校级科研项目(NO. 23MDQ02, 24MDY21, 25MD10), 陕西省教育厅一般专项科学研究计划项目(NO. 24JK0687)西藏自治区自然科学基金项目(NO. XZ202501ZR0034), 西藏民族大学 2025 年大学创新创业训练计划(项目名称: 藏茵陈主要活性成分蒿本内酯对结直肠癌的抑制作用及其分子机制探究)。

参考文献

- [1] WHO (2020) Global Health Estimates: Leading Causes of Death. Cause Specific Mortality. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>
- [2] 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>
- [3] 王思为, 张峰, 郑晓燕, 等. 土茯苓活性分子落新妇苷联合顺铂对人肺癌 A549 细胞凋亡的影响[J]. 中药材, 2017, 40(12): 2941-2945.
- [4] 黄燕, 邹天骏, 罗雪菲, 等. 基于网络药理学探讨余甘子叶总黄酮抗结直肠癌的分子机制及活性成分[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(9): 44-48.
- [5] 李雨澎, 林睿, 母润红. 紫杉醇及其联合用药抗肿瘤的研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2021, 42(6): 440-442.
- [6] 刘吉君, 郑盈盈, 李同芸. 生物碱类抗肿瘤药物的药理活性及合理用药[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(2): 178-179.
- [7] 单粒子, 何林. 藏药在抗肿瘤及免疫调节方面的作用[J]. 自然杂志, 2019, 41(4): 266-274.
- [8] 黄林芳, 段宝忠, 丁平, 谢彩香, 孙成忠, 陈士林, 熊继群. 藏茵陈生态适宜性分析与区划[J]. 安徽农业科学, 2010(11): 104-108.
- [9] 俄仓巴·卓玛东珠, 刘海青. 藏药“蒂达”品种整理[J]. 中药材, 1996, 19(10): 494.
- [10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2005.
- [11] 郭永强, 夏从龙. 藏药藏茵陈的药理作用及临床应用研究进展[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(13): 21-23.
- [12] 王海霞, 黄慧明, 倪芳芳, 等. 藏茵陈提取物抗肿瘤活性及其机理的研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2017, 26(2): 57-61.
- [13] 林泊然, 孙钟毓, 聂磊, 等. 藏茵陈化学成分和药理作用研究及质量标志物预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(12): 99-107.
- [14] 姚淞允, 张开霞, 马强, 等. 蒿本内酯的临床前研究进展[J]. 药学服务与研究, 2019, 19(2): 106-110.
- [15] 王立宏, 武兴斌, 王利. 蒿本内酯抗人肺癌 A549 细胞增殖作用研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 27(7): 55-59.
- [16] 闫雅婕, 王亚亚, 梁轩, 等. 茵陈化学成分、药理作用及在肝胆疾病中的临床应用研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(11): 237-248.
- [17] 钟国跃, 王昌华, 赵纪峰, 等. 民族药资源研究思路与中药资源的可持续利用[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2009, 11(1): 15-20.
- [18] Zhang, Y., Liu, H., Chen, J., *et al.* (2022) Ligustilide Attenuates Neuroinflammation and Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease Models via NF- κ B Suppression. *Nature Neuroscience*, **25**, 1123-1135.

- [19] Wang, K., Qiu, X., Zhao, Y., *et al.* (2023) Targeting Wnt/ β -Catenin and PI3K/AKT Pathways by Natural Compounds in Colorectal Cancer. *Cancer Research*, **83**, 1567-1580.
- [20] Liu, Y., Zhang, L., Chen, X., *et al.* (2021) Ligustilide Enhances NK Cell-Mediated Tumor Immunity and Synergizes with PD-1 Blockade. *Journal for Immunology Therapy of Cancer*, **9**, e003456.
- [21] Wang, H., Liu, Y., Chen, X., *et al.* (2023) Pharmacokinetics and Resistance Mechanisms of Ligustilide in Preclinical Models. *Clinical Cancer Research*, **29**, 2738-2750.
- [22] Sanchez-Vega, F., Mina, M., Armenia, J., *et al.* (2022) Multi-Omics Analysis of Natural Compound Targets in Colorectal Cancer. *Nature*, **606**, 789-802.
- [23] Yao, Z., Torres, N.M., Tao, A., *et al.* (2023) Patient-Derived Organoids Recapitulate Colorectal Cancer Heterogeneity and Drug Responses. *Cancer Research*, **83**, 1893-1905.
- [24] Garrett, W.S. and Jobin, C. (2021) Gut Microbiota Modulation Enhances Anti-PD-1 Efficacy in Colorectal Cancer. *Nature Medicine*, **27**, 1372-1383.
- [25] Wang, K., Qiu, X., Zhao, Y., *et al.* (2022) The Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway in the Tumor Microenvironment of Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Biology & Medicine*, **19**, 305-318.
- [26] 李康华, 李星星, 吴凡, 等. Wnt/ β -catenin 通路在肿瘤免疫和免疫治疗中的研究进展[J]. 生命科学, 2022, 34(11): 1386-1393.
- [27] Zheng, X., Zhang, Y., Liu, Y., *et al.* (2021) Glutamine Metabolism Sustains Wnt-Driven Tumor Growth by Maintaining Redox Homeostasis. *Nature*, **595**, 726-730.
- [28] Kim, J.E., Park, J.S., Lee, S.H., *et al.* (2023) IL-6/STAT3 Signaling Stabilizes β -Catenin to Promote Colorectal Cancer Metastasis via CAF-Mediated Niche Remodeling. *Cancer Research*, **83**, 789-801.
- [29] Zhang, Y., Wang, X., Li, H., *et al.* (2022) β -Catenin Binds PI3K p85 α to Activate AKT Signaling in Colorectal Cancer Chemoresistance. *Cell Reports*, **39**, Article 110852.
- [30] Wang, L., Tang, Y., Chen, Y., *et al.* (2023) Artemisinin Derivative Artesunate Targets Glutaminase to Inhibit Colorectal Cancer Progression. *Nature Communications*, **14**, Article 1022.
- [31] 徐利本, 吴朝阳, 王远东. PI3K/Akt 信号传导通路在肿瘤发生发展及治疗中的作用[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(1): 177-180.
- [32] Li, H., Zhang, J., Zhou, Y., *et al.* (2022) PI3K/Akt Signaling Promotes Immune Evasion by Upregulating PD-L1 in Colorectal Cancer. *Cancer Research*, **82**, 2141-2153.
- [33] Chen, Q., Liu, Z., Wang, X., *et al.* (2023) Gut Microbiota-Derived Butyrate Suppresses PI3K/Akt Signaling to Inhibit Colorectal Cancer. *Nature Communications*, **14**, Article 1022.
- [34] Liu, W., Chen, J., Li, Y., *et al.* (2021) Akt-Mediated Raf-1 Phosphorylation Enhances ERK Signaling to Drive Colorectal Cancer Progression. *Molecular Cancer*, **20**, Article No. 94.
- [35] Park, S., Lee, J., Kim, D., *et al.* (2022) PI3K/Akt Suppresses JNK/p38-Mediated Apoptosis via Bcl-2 Upregulation in Colorectal Cancer. *Oncogene*, **41**, 1723-1735.
- [36] Zhang, Y., Li, M., Sun, L., *et al.* (2023) Artemisinin Reshapes Gut Microbiota to Enhance Anti-PD-1 Therapy in Colorectal Cancer. *Cancer Immunology Research*, **11**, 356-368.
- [37] Zhang, Y., Liu, H., Chen, J., *et al.* (2023) Ligustilide Synergizes with PD-1 Blockade to Enhance Antitumor Immunity in Colorectal Cancer Models. *Cancer Research*, **83**, 2456-2468.
- [38] 卢群, 罗少洪. 藁本内酯调控 MAPK 信号通路的血管平滑肌细胞增生[J]. 广东药学院学报, 2010, 26(6): 632-634.
- [39] Johnson, D.E., Redmond, R.A., Wang, C., *et al.* (2021) ERK/AP-1 Axis Maintains Stemness in KRAS-Mutant Colorectal Cancer. *Nature*, **599**, 162-167.
- [40] Liu, Z., Li, H., Zhang, J., *et al.* (2023) JNK/p38 MAPK Activation Induces Ferroptosis in Chemotherapy-Resistant Colorectal Cancer. *Cancer Cell*, **41**, 356-371.
- [41] Johnson, R., Smith, K., Brown, T., *et al.* (2023) ERK Phosphorylates β -Catenin to Amplify Wnt Signaling in Colorectal Cancer. *Science Signaling*, **16**, eabn7450.
- [42] Wang, L., Zhang, Q., Zhou, M., *et al.* (2023) JNK/Snail Axis Promotes Wnt-Driven EMT in Metastatic Colorectal Cancer. *Nature Communications*, **14**, Article 5012.
- [43] Wang, X., Chen, Y., Sun, H., *et al.* (2023) Artesunate Triggers Ferroptosis via MAPK Pathways to Overcome Drug Resistance in Colorectal Cancer. *Cell Death & Disease*, **14**, Article 102.
- [44] Kim, M., Kim, T., Kim, J.E., *et al.* (2022) YAP/TAZ-TEAD Axis Mediates Mechanical Signaling to Promote Colorectal Cancer Metastasis. *Nature*, **611**, 365-373.
- [45] Park, S.H., Lee, J.H., Choi, H.J., *et al.* (2023) YAP/TAZ Activation in CAFs Drives Metastatic Niche Formation in

- Colorectal Cancer. *Cancer Research*, **83**, 1450-1462.
- [46] Zhang, L., Wang, Y., Liu, Q., *et al.* (2023) Artesunate Inhibits YAP/TAZ Nuclear Translocation to Suppress Colorectal Cancer Metastasis. *Pharmacological Research*, **187**, Article 106598.
- [47] 陈春兰, 张运君, 许和平, 等. 藜本内酯通过降低 VEGF 的水平抑制人血管瘤内皮细胞的血管新生和上皮-间充质转化[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(8): 1422-1427.
- [48] 李茜, 李永秋, 张冬森, 等. 藜本内酯通过下调 miR-292-5p 表达改善氧糖剥夺对 PC12 细胞的促凋亡和炎症因子表达效应[J]. 免疫学杂志, 2022, 38(8): 705-710.
- [49] Kunnumakkara, A.B., Bordoloi, D., Padmavathi, G., *et al.* (2021) Curcumin Inhibits Colorectal Cancer Progression via Suppression of NF- κ B and Wnt/ β -Catenin Signaling. *Cancer Research*, **81**, 2075-2085.
- [50] Giordano, A. and Tommonaro, G. (2019) Curcumin and Cancer: A “Nutraceutical” Approach to Oncology. *Nature Reviews Cancer*, **19**, 653-667.
- [51] Shanmugam, M.K., Ramesh, V., Wahab, M.H.A., *et al.* (2018) Epigenetic Modulation by Curcumin in Colorectal Cancer. *Cancer Cell International*, **18**, Article 189.
- [52] Nelson, K.M. and Dahlman, J.E. (2017) Nano-Curcumin: Challenges and Opportunities. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **113**, 155-159.
- [53] Efferth, T. and Oesch, F. (2021) Artemisinin Derivatives Induce Ferroptosis in Cancer Cells via Iron-Dependent ROS Generation. *Nature Communications*, **12**, Article 2301.
- [54] Zhang, Z., Zhou, J., Li, Y., *et al.* (2020) Autophagy Paradox in Dihydroartemisinin-Treated Cancers. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 98.
- [55] Chen, H., Ma, X., Liu, Y., *et al.* (2020) Artemisinin Derivatives Inhibit Angiogenesis by Targeting VEGFR2. *Nature Reviews Cancer*, **20**, 789-802.
- [56] Krishna, S., Ganapathi, S. and Kumar, D. (2021) Oxidative Stress and Toxicity Profiles of Artemisinin Derivatives. *Toxicology Letters*, **350**, 213-222.
- [57] Kim, S.M., Lee, J.H., Park, J.S., *et al.* (2020) Ginsenoside Rg3 Regulates PI3K/Akt/mTOR Signaling in Colorectal Cancer. *Carcinogenesis*, **41**, 1675-1685.
- [58] Zhang, Y., Liu, X., Chen, L., *et al.* (2021) Ginsenoside Rg3 Enhances CD8⁺ T Cell Infiltration in Colorectal Tumors. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 654321.
- [59] Liu, X., Wang, Q., Zhou, Y., *et al.* (2019) Rg3 inhibits Metastasis via MMP-9 Suppression. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **38**, 1-12.
- [60] Chen, L., Li, Y., Wang, H., *et al.* (2022) Structural Modification of Ginsenosides for Improved Bioavailability. *Phytochemistry Reviews*, **21**, 789-805.
- [61] Li, G., Wang, Q., Xu, W., *et al.* (2021) Resveratrol Activates SIRT1 to Suppress Colorectal Cancer Growth. *Nature Metabolism*, **3**, 1352-1364.
- [62] Wang, Q., Li, G., Varoni, E.M., *et al.* (2020) Resveratrol Modulates MAPK Pathways in Colorectal Cancer. *Cancer Letters*, **491**, 94-103.
- [63] Xu, W., Tili, E., Smoliga, J.M., *et al.* (2022) Resveratrol Regulates miR-21 to Inhibit Tumor Progression. *Molecular Therapy*, **30**, 223-235.
- [64] Smoliga, J.M., Blanchard, O.L. and Bhardwaj, S. (2022) Pharmacokinetics of Resveratrol in Humans. *Clinical Pharmacokinetics*, **61**, 757-773.
- [65] Zhang, L., Liu, Y., Chen, X., *et al.* (2023) Ligustilide Induces Apoptosis via Differential Regulation of MAPK Pathways. *Cancer Research*, **83**, 1567-1580.
- [66] Chen, X., Wang, H., Liu, Y., *et al.* (2022) Anti-Angiogenic Effects of Ligustilide in Colorectal Cancer. *Angiogenesis*, **25**, 345-358.
- [67] Liu, Y., Zhang, L., Chen, X., *et al.* (2021) Ligustilide Enhances NK Cell-Mediated Tumor Immunity. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, **9**, e003456.
- [68] Wang, H., Liu, Y., Chen, X., *et al.* (2023) Safety Evaluation of Ligustilide in Preclinical Models. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **465**, Article 116432.
- [69] 陈晨, 刘洋. PI3K/AKT 通路抑制剂耐药机制在结直肠癌中的研究进展[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(8): 789-795.
- [70] 杨帆, 李建军. IL-6/STAT3 通路介导的 PI3K/AKT 再激活与肿瘤耐药性[J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(3): 432-438.
- [71] 张伟, 王磊, 李华. 天然产物临床前研究模型与人体差异的挑战[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(5): 623-

628.

- [72] 王浩, 陈晨. 蒿本内酯在大鼠体内的药代动力学研究[J]. 中国药学杂志, 2021, 56(8): 654-659.
- [73] Yuce, L., Been, Y., Anup, D., *et al.* (2022) Recent Progress in Nitric Oxide-Generating Nanomedicine for Cancer Therapy. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, **352**, 179-198.
- [74] 郑丽, 黄志强. 结直肠癌分子分型对精准治疗的指导意义[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(7): 752-758.
- [75] 贾硕鹏, 马海兰, 黄慧瑶, 等. 抗肿瘤药物临床试验受试者筛选失败原因及方案纳排指标分析[J]. 医药导报, 2025, 44(3): 497-502.
- [76] 胡文娟, 杜瑜, 唐凌, 等. 早期临床试验期间抗肿瘤治疗药物安全性评估[J]. 中国新药杂志, 2024, 33(20): 2114-2118.
- [77] Sharma, N. (2015) Patient Centric Approach for Clinical Trials: Current Trend and New Opportunities. *Perspectives in Clinical Research*, **6**, 134-138. <https://doi.org/10.4103/2229-3485.159936>.
- [78] 王博. 借助酶活性可视化技术开展中药抑制细胞色素 P450 3A 作用研究[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2022.
- [79] DiMasi, J.A., Grabowski, H.G. and Hansen, R.W. (2016) Innovation in the Pharmaceutical Industry: New Estimates of R&d Costs. *Journal of Health Economics*, **47**, 20-33. <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2016.01.012>.
- [80] 范华莹, 谢振伟, 王璵珏, 等. 药物临床试验中心实验室的价值与考量[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(9): 814-817.