·综 述·

DOI:10.11656/j.issn.1673-9043.2026.07.14

中医药调控p53信号通路治疗结直肠癌的研究进展*

朱盈坤[1],张龙江[2],牛明了[2],逯斐[1],乔帅博[1]
(1.河南中医药大学第二临床医学院,郑州 450018;2.河南省中医院肛肠科二区,郑州 450003)

摘要:结直肠癌发病率和病死率逐年攀升,预后普遍较差,严重威胁人类健康。现有手术、放射治疗、化学治疗等常规治疗虽然可以在一定程度上控制病情,但仍然存在复发转移率高、不良反应多及耐药等问题,整体疗效不理想,亟需开发更加安全高效的新型治疗策略。p53信号通路在调控结直肠癌细胞的增殖、分化、凋亡及自噬等方面发挥重要作用,是抗癌治疗的关键靶点。中医药凭借多靶点、多层次、多通路的协同作用,在防治结直肠癌方面展现出独特优势,能够降低复发与转移风险,缓解放射治疗、化学治疗相关毒副反应,并改善患者生存质量。研究表明,生物碱类、黄酮类、皂苷类、多酚类、萜类等中药活性成分,以及健脾化瘀汤、补肾解毒散结方、复方浙贝颗粒等复方,均可以通过调控p53及其相关信号通路发挥抗结直肠癌作用。其机制包括诱导凋亡和自噬、阻滞细胞周期、改善肿瘤免疫微环境、逆转耐药性等。文章系统总结了近年来中医药调控p53信号通路治疗结直肠癌的研究进展,以期为新型抗结直肠癌药物的研发与临床应用提供参考。

关键词:中医药;p53信号通路;结直肠癌;研究进展
中图分类号:R273 **文献标志码:**A
文章编号:1673-9043(2026)07-0865-09

结直肠癌(CRC)是一种常见恶性肿瘤[1]。近年来,随着生活水平提高和人口老龄化趋势加剧,CRC的发病率与病死率呈现持续上升态势[2]。转移和复发是导致CRC患者死亡的主要原因,严重威胁人类生命健康[3]。当前CRC的临床治疗方案主要包括手术治疗、放射治疗、化学治疗、靶向治疗及免疫治疗等。然而,这些治疗方式普遍存在毒副作用显著、易产生耐药性、患者生存质量下降等局限性,严重影响最终治疗效果[4]。近年来,中医药基于"辨证论治"和"整体调节"的理念日益受到国际学界重视。多项研究表明,中医药在CRC防治领域展现出独特优势,不仅能够有效抑制肿瘤进展,还可以显著改善患者生存质量并优化临床预后[5]。TP53基因作为一种常见的突变基因和抑癌基因,通常参与调控包括DNA修复、细胞周期阻滞、衰老、代谢调节和凋亡在内的多种下游反应[6]。当TP53发生突变时,不仅导致野生型p53(WTp53)蛋白的抑癌功能丧失,还可能获得新的致癌特性从而促进肿瘤发生,因此也被称为"基因组守护者"[7]。近年来,大量研究发现,多种中药活性成分及复方可以通过直接或间接调控TP53基因编码的p53蛋白相关通路来发挥抗CRC作用。本研究将梳理目前中医药通过调节p53信号通路抑制CRC增殖与转移的机制并进行系统综述。

1 中医药治疗CRC

在中医理论中,CRC多归属于"积聚""肠覃""锁肛痔"等范畴,其发生与机体正气不足、外邪侵袭、饮食失节及情志失调等多种因素密切相关。《明医指掌》中认为"人之肠胃不虚,则邪气无由而入。或坐卧风湿,醉饱房劳,生冷停寒,酒面积热,以致荣血失道,渗入大肠,此肠风、脏毒之所由作也"。"正气存内,邪不可干",本病病机本质属虚,乃因机体正气亏虚,邪毒乘虚内聚而发,国医大师刘嘉湘在临床实践中主张以扶正为核心,兼顾祛邪,形成

*基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(82104833);河南省中医药科学研究专项课题项目(2023ZY2083)。
作者简介:朱盈坤(1997-),男,硕士研究生在读,住院医师,主要从事中医药防治肛肠疾病方向研究。
通信作者:张龙江,E-mail:19733033235@163.com。
引用格式:朱盈坤,张龙江,牛明了,等.中医药调控p53信号通路治疗结直肠癌的研究进展[J].天津中医药大学学报,2026,45(7):865-873.

了以“扶正抗癌”为特色的辨治思路[8]。国医大师张镜人基于“扶正”理论从调和人体脏腑气血阴阳出发，指出“正气不足，首责脾肾”，注重补脾益肾，为晚期癌症患者争取生存希望[9]。国医大师刘志明主张提出“调气和血攻毒”法治疗恶性肿瘤，以调和气血，攻伐癌毒[10]。现代研究发现，腺瘤性息肉患者与p53基因阳性率有着密切联系：大肠湿热证组和脾胃虚弱证组的p53阳性率高于肝郁气滞证组、寒邪内阻证组、血瘀内停证组[11]。这一发现为中医药治疗CRC提供了新视角，通过将中医药“辨证论治”与西医基因特征相结合，进行精准干预，能够为每位患者量身定制个性化治疗方案。中医不仅注重临床症状改善，还能够根据患者体质特征及基因背景，采用更加细致与个性化的治疗策略。

2 p53信号通路概述

p53作为中心枢纽，将各种应激信号转化为不同细胞结果，TP53基因位于17号染色体短臂，包含11个外显子和10个内含子，编码1个由393个氨基酸组成、分子量为53 kDa的蛋白质[12]。p53蛋白具有7个主要功能域：N端包含2个转录激活域（TAD）和1个富含脯氨酸结构域（PRD）；中部为DNA结合域（DBD）和连接区；C端包含寡聚化结构域（OD）和调控结构域（CTD）[13-14]。各结构域功能各异：TAD介导p53的转录活性，其中TAD1和TAD2虽然能够独立激活不同靶基因[15]，但TAD2还含有泛素连接酶MDM2的结合位点，可以介导p53蛋白酶体降解。PRD参与p53介导的细胞死亡和生长抑制，对维持蛋白稳定性和转录活性至关重要[13,16]。虽然该区域促进转录的具体机制尚不明确，但研究表明其缺失会改变p53稳定性，增强MDM2依赖性降解。DBD作为序列特异性DNA结合域，其核心由免疫球蛋白样β折叠支架、环-片层-螺旋结构及两个大环组成[17]。该进化高度保守区域集中了约80%的p53突变位点。OD结构域通过介导p53四聚体正确构象的形成调控其功能活性[18]。CTD中富含亮氨酸的核输出信号（NES）既可以介导p53出核，又能与非特异性DNA序列相互作用来调节DBD的序列特异性结合——该区域的突变会破坏p53的转录调控功能[19]。TP53基因作为经典的抑癌基因，其编码产物p53蛋白是一种转录因子，能够以四聚体形式结合DNA启动子元件来调控基因表达[20]。在正常生理状态下，p53蛋白的表达水平受到E3泛素连接酶MDM2介导的蛋白酶体降解途径的严格调控，维持在较低水平[21-22]。当细胞受到应激刺激时，p53蛋白被激活并启动一系列肿瘤抑制反应，包括细胞周期阻滞、凋亡诱导、调控自噬、调节肿瘤巨噬细胞、抑制耐药等作用[23-24]。p53作为一种重要的抑癌蛋白，在CRC中起着关键作用[25]。p53信号通路虽然不具备典型信号通路的结构特征，但由于其在肿瘤发生中的关键作用、非转录功能及与其他信号通路的相互作用，可以视为一种信号通路。

3 p53信号通路在CRC中的作用机制

p53信号通路是细胞内重要的信号传导通路，与CRC细胞的功能活动密不可分，在CRC的产生、发展及治疗过程中被广泛使用，见图1。该通路可以起到阻滞CRC细胞周期、诱导CRC细胞凋亡、调控巨噬细胞、调控CRC细胞自噬、逆转CRC细胞耐药等多种作用来抑制CRC的发生与发展，并可以在CRC的治疗中起到关键作用，是抗CRC研究的重要通路。

3.1 诱导CRC细胞凋亡 细胞凋亡是一种由内部和外部信号共同调控的程序性细胞死亡过程，其特征表现为细胞体积缩小、染色质凝聚以及细胞膜起泡等一系列形态学改变[26]。半胱天冬酶（Caspases）是一类在细胞凋亡中发挥关键作用的半胱氨酸蛋白酶，其主要功能是通过特异性切割靶蛋白来调控凋亡过程[27]。p53蛋白通过多重机制调控线粒体凋亡途径来抑制CRC进展。当p53被激活时，其可以显著上调细胞内活性氧（ROS）水平，同时促进B细胞淋巴瘤-2相关X蛋白（Bax）的表达。Bax作为关键促凋亡因子，通过诱导线粒体外膜通透性改变，激活Caspase-9等凋亡执行蛋白，进而启动Caspase级联反应，最终导致CRC细胞凋亡[28]。

3.2 调控CRC细胞自噬 自噬是真核生物在进化过程中高度保守的降解途径，在肿瘤中具有复杂作用，在癌症发展的不同阶段抑制或促进癌症生长。微管相关蛋白1轻链3（LC3）、BECN1和B细胞淋巴瘤-2（Bcl-2）等自噬基因是CRC的潜在预后标志物[29]。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）是自噬的核心枢纽，磷脂酰肌醇3（PI3K）/蛋白激酶B（PKB/AKT）/mTOR通路与细胞增殖、凋亡和自噬密切相关[30]，p53可以抑制PI3K/AKT的磷酸化，阻断mTOR激活，解除对HCT116细胞自噬的抑制作用，促进HCT116细胞自噬[31]。

3.3 调控CRC相关巨噬细胞 肿瘤微环境（TME）通过激活和募集炎症细胞、促进血管生成及重塑细

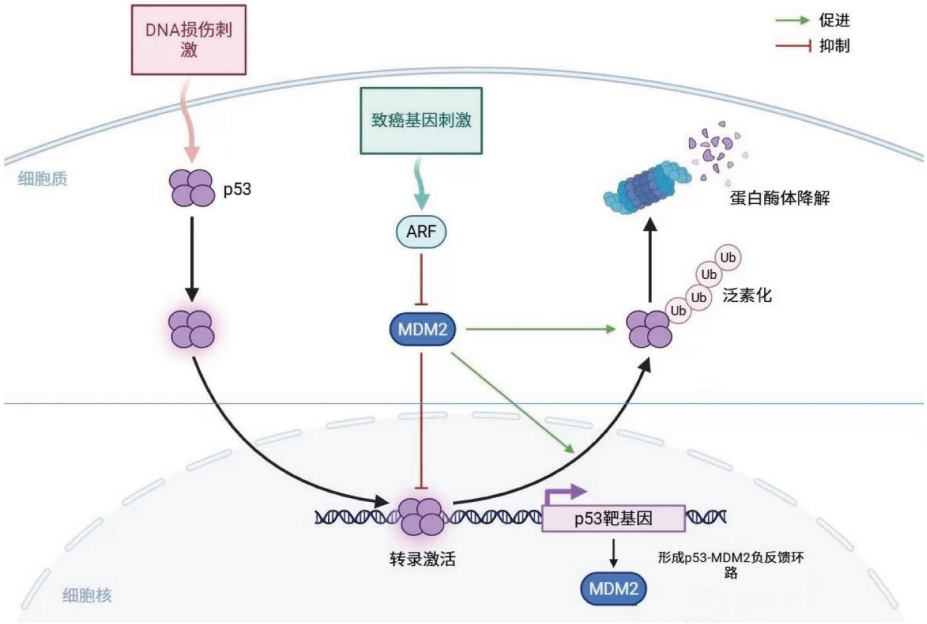

图1 p53信号通路示意图

胞外基质等多种方式参与肿瘤进展。在CRC的TME中，巨噬细胞作为数量最庞大的炎症细胞群体，被称为肿瘤相关巨噬细胞（TAMs）。这些细胞具有双重特性，根据其复杂的极化状态，既可以表现为抑癌的M1表型，也可以转化为促癌的M2表型[32]。这种与生俱来的可塑性特征，凸显了深入解析其作用机制对开发靶向TAMs疗法的重要性。据研究，约80%肿瘤浸润前沿的M2型肿瘤相关TAMs中存在大量经组蛋白甲基转移酶（SETD8）催化的单甲基化p53第382位赖氨酸（p53K382me1）。Wtp53通常抑制巨噬细胞向促瘤的M2表型分化，而p53K382me1则解除这一限制，促进TAMs的免疫抑制功能[33]。因此，通过抑制SETD8/p53K382me1轴恢复p53活性对于调控CRC巨噬细胞比例具有重要意义。

3.4 阻滞CRC细胞周期 细胞周期的有序进行是细胞增殖过程的核心调控环节。对于CRC细胞而言，其异常增殖依赖于完整的G1→S→G2→M周期进程。阻断细胞周期关键节点，可以有效抑制CRC的发生与发展[34]。p53被激活时，诱导细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂1A（p21）表达并进一步激活DREAM复合物（由MuvB核心、E2F4-5/DP及p130/p107组成），该复合物可以特异性结合靶基因启动子的E2F或CHR元件，转录抑制超过250个细胞周期相关基因的表达。这一调控网络覆盖从G1/S期、G2/M期到纺锤体检查点的所有关键节点，通过下调周期蛋白、DNA修复及端粒维持相关基因，实现全周期阻滞[35]。鉴于p53信号通路全周期阻滞的功能，它是当前多种癌症治疗的热门靶点。

3.5 调控CRC细胞耐药 化学治疗药物耐药性是当前肿瘤治疗效率较低的重要原因，主要包括能量代谢过程改变、肿瘤相关基因及蛋白表达变化、药物内流受阻、药物外排增强以及肿瘤异质性[36]。研究发现，p53缺失导致Rho家族GTP酶3（RhoE）、双皮质素样激酶1（DCLK1）等促癌基因过表达，同时肿瘤相关钙信号转导蛋白2（TACSTD2）等抑癌基因表达受到抑制，这些改变共同促进了多药耐药（MDR）表型的形成[37]。突变型p53蛋白（Mut-p53）的过表达可以导致对顺铂、替莫唑胺、阿霉素、吉西他滨、他莫昔芬及西妥昔单抗等标准化学治疗药物的广泛耐药。MDM2是p53的主要负调控因子，通过泛素化促进p53降解，靶向MDM2/Mut-p53通路的小分子化合物不仅能够逆转肿瘤耐药，还可以增强传统化学治疗药物的敏感性[38]。由此可知，p53信号通路是肿瘤细胞耐药机制中密不可以分的一环，靶向p53信号通路可以有效调控CRC细胞耐药。

4 中医药调控p53信号通路治疗CRC

4.1 中药活性成分

4.1.1 生物碱类 生物碱是指主要来源于植物界的一类含氮有机化合物，近年来发现多数中药的生物碱类活性成分在抗肿瘤方面具有优秀疗效[39]。钩藤碱、头花千金藤素、山梗菜碱、澳洲茄碱、川芎嗪等生物碱类中药活性成分都能够通过调节p53相

关信号通路，从而通过促进细胞自噬、诱导细胞凋亡、阻滞细胞周期、调控巨噬细胞等，发挥抗CRC作用。

钩藤碱（HST）对p53具有双向调节作用。在HCT-8细胞中，HST通过增强wtp53稳定性，激活p53信号通路，上调p21表达，下调视网膜母细胞瘤蛋白磷酸化水平（p-Rb），诱导G0/G1期细胞周期阻滞，并通过上调LC3-Ⅱ、下调隔离小体蛋白1（p62）诱导自噬；在SW620细胞中，HST通过上调MDM2恢复mutp53的野生型功能，激活p53通路，降低细胞周期依赖性激酶（CDK）1和细胞周期蛋白（cyclin）B1表达，诱导G2/M期细胞周期阻滞并上调LC3-Ⅱ、p62促进自噬；同时，HST抑制SW620和HCT-8异种移植瘤小鼠的瘤体生长，通过下调增殖细胞核抗原（Ki-67）抑制肿瘤细胞增殖[40]。头花千金藤素（CEP）能够通过诱导ROS积累，抑制Mut-p53型CRC，触发p53非依赖的p21表达上调，下调成熟促进因子（CDK1/cyclin B），导致Mut-p53型肠癌细胞HT-29/SW-620发生G2/M期细胞周期阻滞；而在wtp53细胞（COLO-205/HCT-116）中，CEP上调p53、p21表达，下调p-Rb表达，从而诱导细胞触发G1/S期阻滞[41]。山梗菜碱（LBE）提取自传统中药半边莲，其可以通过抑制丝裂原活化蛋白激酶14（MAPK14）磷酸化，阻断其对MDM2的激活，减少p53泛素化降解，导致p53累积，从而激活信号转导与转录激活因子抑制蛋白1（Slurp1），进而抑制信号转导与转录激活因子3（STAT3），降低白细胞介素（IL）-4、IL-13表达从而阻断MC38细胞TAMs向M2型极化；同时抑制MC38异种移植瘤小鼠的瘤体生长，通过下调增殖细胞核抗原（PCNA）抑制肿瘤细胞增殖[42]。澳洲茄碱（SS）通过抑制组蛋白去乙酰化酶（HDAC），增强p53的乙酰化修饰，乙酰化的p53上调p21蛋白，下调CDK2，诱导SW620细胞发生S期阻滞；同时，乙酰化的p53能够抑制Bcl-2，激活凋亡关键蛋白裂解型半胱天冬酶（Cleaved Caspase）-3，促进SW620细胞凋亡[43]。川芎嗪（LZ）能够上调p53以上调Bax表达，下调Bcl-2表达从而上调Cleaved Caspase-3、Cleaved Caspase-9和裂解型聚（ADP-核糖）聚合酶（Cleaved PARP）蛋白水平，诱导SW480细胞凋亡[44]。

4.1.2 黄酮类 中药黄酮类化合物是多种抗肿瘤中药的主要有效成分之一，黄酮类化合物可以从多数治疗肿瘤的中药中提取而来[45]。研究发现，槲皮素、野黄芩苷、黄芩素、芹菜素等中药黄酮类化合物能够调控p53及其他相关信号通路，通过促进细胞凋亡、阻滞细胞周期及抑制CRC细胞耐药等多种功能起到抗CRC作用。

研究表明，槲皮素（Que）能够激活p53信号通路，上调Bax，从而促进HCT116细胞凋亡[46]。野黄芩苷（Sct）能够抑制p53的磷酸化（p-p53），从而下调p21、Bcl-2表达，同时上调Bax表达，促进HCT116细胞凋亡[47]。黄芩素衍生物（钌-黄芩素复合物）通过上调p53蛋白表达，上调Bax，下调Bcl-2，激活Caspase级联反应诱导凋亡；同时抑制PI3K/AKT/mTOR通路，导致细胞G0期阻滞，并抑制Wnt/β-连环蛋白（Wnt/β-catenin）信号通路。实验中，该化合物显著降低血管内皮生长因子（VEGF）水平，且通过p53依赖性和非依赖性机制共同抑制VEGF，克服了单一VEGF靶向治疗的耐药问题[48]。芹菜素（Apg）通过剂量和时间依赖性方式上调HCT116细胞核内p53蛋白水平，激活p21，上调Bax，下调Bcl-2，激活Cleaved PARP，从而诱导HCT116细胞凋亡；而在HT29细胞中诱导ROS爆发、线粒体钙离子（Ca^{2+}）超载从而凋亡；同时抑制5-氟尿嘧啶（5-Fu）引发的胸苷酸合成酶（TS）表达升高，从而克服CRC细胞的化学治疗耐药性（p53非依赖型）；Apg联合5-FU显著降低Cyclin D1表达，诱导G1/S期细胞周期阻滞[49]。淫羊藿苷（Ici）通过激活p53，从而上调p21、Bax蛋白，同时降低Bcl-2蛋白表达，进而诱导HCT116细胞凋亡[50]。

4.1.3 皂苷类 皂苷类化合物广泛存在于中药材中，是一类具有显著抗肿瘤潜力的活性成分。其可以通过促进细胞凋亡、调节细胞代谢等途径抗肿瘤[51]。来自人参的人参总皂苷与人参皂苷Rh2都能够通过调控p53上下游信号通路，通过激活线粒体凋亡途径以促进细胞凋亡。

人参总皂苷（Tg）能够上调p-p53，从而上调Bax、Caspase-8、Caspase-3等蛋白表达，下调Bcl-2启动细胞凋亡途径[52]。人参皂苷Rh2（Rh2）通过阻断AKT介导的糖原合成酶激酶-3β（GSK-3β）磷酸化，恢复GSK-3β活性，促进其与p53结合；同时上调p53表达以上调Bax，下调Bcl-2，增强Caspase-3活化，最终诱导SW480细胞发生凋亡[53]。

4.1.4 多酚类 多酚类化合物是中药中常见的天然活性成分，具有显著的抗氧化、抗炎及抗肿瘤等药理作用[54]。厚朴酚及白藜芦醇能够通过调控p53

及其相关信号通路促进细胞凋亡。厚朴酚(HNK)促进腺苷酸活化蛋白激酶磷酸化水平(p-AMPK)并上调p53蛋白表达,从而上调Bax、下调Bcl-2,诱导Cyt C释放及激活Cleaved-Caspase-3、Cleaved-PARP,诱导HCT116细胞凋亡[55]。白藜芦醇(RES)通过上调磷酸酶和张力蛋白同源酶(PTEN)表达抑制PI3K/AKT信号通路,从而解除其对p53的抑制,激活Caspase-3、Caspase-9蛋白从而抑制SW480细胞增殖,促进其凋亡[56]。

4.1.5 萜类 冬凌草甲素(Ori)可以通过上调p53抑制β-catenin,解除T细胞因子4(TCF4)对内质网应激的抑制作用,激活转录因子4(ATF4)/C/EBP同源蛋白(CHOP)通路并升高ROS/Ca^{2+}水平,最终诱导CRC细胞凋亡[57]。环黄芪醇(Cy)通过促进核糖体应激上调核糖体蛋白L5(RPL5)表达,抑制MDM2,进而上调p53水平,激活Cleaved-PARP,并进一步启动线粒体凋亡途径[58]。综上所述,Ori及Cy均能够通过直接或间接调控p53及其相关通路,诱导线粒体通过不同路径凋亡。

中药活性成分调控p53信号通路抗CRC的作用机制总结见表1。

4.2 中药复方 中医药治疗肠癌遵循扶正祛邪、调理肠腑的基本理念,坚持健脾益气、化瘀解毒的治疗原则,常选用具有健脾渗湿、活血化瘀、清热解毒功效的中草药配伍组方,既能有效抑制肿瘤生长、防止转移,又可增强机体免疫功能,提升患者生存质量。研究发现,中药复方健脾化瘀汤、补肾解毒散结方及复方浙贝颗粒都能够通过调控p53及其相关通路促进细胞凋亡,阻滞细胞周期。

健脾化瘀汤以补气健脾药(太子参、白术、薏苡

表1 中药活性成分调控p53信号通路抗CRC的作用机制

分类	中药活性成分	来源	实验模型	调控信号通路	抗CRC作用机制	参考文献
生物碱类	钩藤碱	钩藤	HCT-8/SW620细胞/HCT-8/SW620异种移植瘤小鼠	p53/p21↑,MDM2/p53↑;wtp53/p53↑;mutp53↓/p53↑	p-Rb↓细胞周期↓;CDK1/cyclin B1↓细胞周期↓;LC3-Ⅱ↑p62↑自噬↑;LC3-Ⅱ↑p62↓自噬↑;Ki-67↓增殖↓;瘤体生长↓	[40]
	头花千金藤素	头花千金藤	HT29/SW-620细胞	ROS/p21↑;P53/p21↑	CDK1/cyclin B↓细胞周期↓;p-Rb↓细胞周期↓	[41]
	山梗菜碱	半边莲	MC38细胞/MC38异种移植瘤小鼠	p-MAPK↓;MAPK14↓;MDM2↓/p53↑	Slurp1↑STAT3↓IL-4/IL-13↓;M2极化↓PCNA↓增殖↓;瘤体生长↓	[42]
	澳洲茄碱	龙葵	SW620细胞	HDAC↓ p53乙酰化/p21↑	CDK2↓细胞周期↓Bcl-2↓ Cleaved Caspase-3↑凋亡↑	[43]
	川芎嗪	川芎	SW480细胞	p53↑	Bax↑Bcl-2↓Cleaved Caspase-3/9↑Cleaved PARP↑凋亡↑	[44]
黄酮类	槲皮素	槲树	HCT116细胞	p53↑	Bax↑凋亡↑	[46]
	野黄芩苷	黄芩	HCT116细胞	p-p53/p53↑	Bax/Bcl-2↑Cyt c↑;Caspase-3/9↑凋亡↑	[47]
	钌-黄芩素复合物	黄芩	HT29细胞	p53↑PI3K/Akt/mTOR↓;Wnt/β-catenin↓	Bax/Bcl-2↑凋亡↑;VEGF↓细胞周期↓	[48]
	芹菜素	芹菜	HCT116/HT29细胞	p53↑	Bax↑Bcl-2↓Cleaved PARP↑;凋亡↑TS↓耐药↓ROS/Ca^{2+}↑;凋亡↑Cyclin D1↓细胞周期↓	[49]
	淫羊藿苷	淫羊藿	HCT116细胞	p53/p21↑	Bax↑Bcl-2↓凋亡↑	[50]
皂苷类	人参总皂苷	人参	HT29细胞	p-p53/p53↑	Caspase-3/8↑凋亡↑	[52]
	人参皂苷Rh2	人参	SW480细胞	P13K↓PAKT↓;PGSK-3β↓/GSK-3β↑p53↑	Bax↑Bcl-2↓Caspase-3↑凋亡↑	[53]
多酚类	厚朴酚	厚朴	HCT116细胞	p-AMPK↑/p53↑	Bax/Bcl-2↑Cyt C↑Cleaved-Caspase-3↑;Cleaved-PARP↑;凋亡↑	[55]
	白藜芦醇	藜芦	SW480细胞	PTEN↑;PI3K/AKT↓;p53↑	Caspase-3/9↑凋亡↑	[56]
萜类	冬凌草甲素	冬凌草	SW480细胞	p53↑;β-catenin↓;ATF4/CHOP↑	ROS/Ca^{2+}↑凋亡↑	[57]
	环黄芪醇	黄芪	HT29细胞	RPL5↑/MDM2↓/p53↑	Cleaved-PARP↑;凋亡↑	[58]

注:↑为上调;↓为下调。

仁、黄芪)为核心,具有益气健脾、活血化瘀的功效。该方可以通过上调p53蛋白表达,激活其下游靶点p21,进而抑制CDK4、CDK6活性,阻止Rb蛋白磷酸化,导致LoVo细胞发生G1/S期阻滞,抑制其增殖[59]。补肾解毒散结方由肉苁蓉、蛇莓、山慈菇等组成,具有补肾解毒、消肿散结以抗CRC的作用。此方能够通过上调苏氨酸蛋白激酶(HIPK2)、p53表达,从而上调Bax,下调Bcl-2抑制HCT116移植瘤裸鼠瘤体生长[60]。复方浙贝颗粒由浙贝母、川芎、防己等组成,具有化痰散结、活血化瘀的功效。研究发现,该方后期促进MDM2降解,从而持续激活p53/p21通路上调Caspase-3、Caspase-9诱导HCT116细胞凋亡,抑制其增殖[61]。

中医药调控p53信号通路抗CRC的作用机制总结见图2。

5　总结与展望

综上所述,中医药基于p53信号通路治疗CRC的研究已经取得显著进展。p53作为关键肿瘤抑制蛋白,其功能缺失或突变与CRC的发生、发展及治疗耐药性密切相关。研究表明,中医药通过多成分、多靶点、多通路的协同作用,有效抑制功能获得性mutp53的活性,上调wtp53的抑癌活性,且p53信号通路常与p53/p21、MAPK/p53、AKT/p53、AKT/GSK-3β/p53、HIPK2/p53等信号通路交互。中药活性成分与中药复方抗CRC作用机制各有不同。中药复方健脾化瘀汤通过阻滞细胞周期,补肾解毒散结方及复方浙贝颗粒通过不同途径诱导细胞凋亡,生物碱类、黄酮类、皂苷类、多酚类等中药活性成分皆表现出对p53及其交互信号通路的调控作用,主要通过调控CRC细胞自噬及凋亡,阻滞细胞周期,调控肿瘤细胞耐药,调控巨噬细胞极化等机制有效抑制CRC增殖和转移。

然而现阶段的相关研究仍然存在诸多不足:1)中医药抗CRC机制复杂,目前研究主要聚焦于细胞周期与凋亡调控,虽然部分涉及上皮间质转化、肿瘤耐药、细胞自噬,但可能还有其他未知机制,当前研究仍然需要深化探索。2)中药蕴含丰富活性成分,而大多数研究都围绕生物碱类、黄酮类开展,关于皂苷类、萜类、多酚类等的研究尚不充足,上述活性成分也由多种成分组成,应当加强对更多活性成分抗CRC作用机制的研究,且对中药活性成分进一步分离纯化。3)当前研究成果主要集中于体外细胞模型和动物实验层面,而关于临床疗效验证体系尚不完善。4)CRC的发生、发展涉及多信号通路的复杂网络调控,中医药抗CRC的作用不仅局限于p53信号通路,未来需要深入探索更多通路间的协同作用机制。5)现有研究虽然揭示了不同中医证型与p53蛋白阳性率的关系,但尚未深入探讨具体机制。

未来研究应当立足于中医药理论,结合现代技术,优化中药活性成分的提取工艺,系统性地阐明其抗CRC的作用机制。基于体外实验结果,结合临

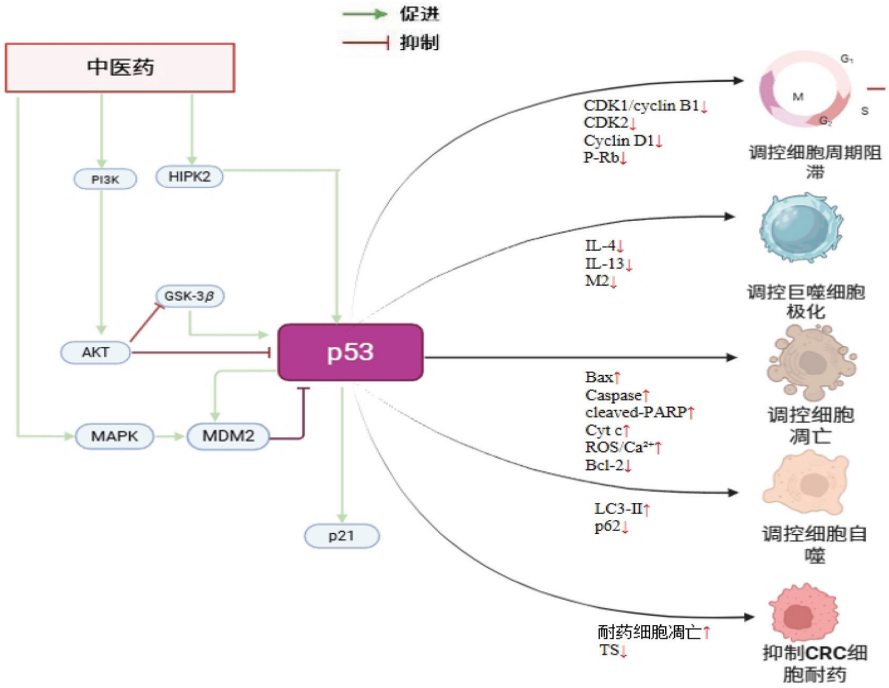

图2　中医药调控p53信号通路抗CRC的作用机制

床需求，持续推进中药复方、活性成分及其制剂在抗CRC中的机制研究。利用网络药理学、生物信息学和代谢组学等现代技术手段，深入解析中医药抗CRC的分子靶标，聚焦关键信号通路，推动创新药物研发，最终实现中医药治疗潜力的临床转化，充分彰显其在现代研究中的重要价值。

参考文献：

[1] ENG C, YOSHINO T, RUIZ-GARCIA E, et al. Colorectal cancer[J]. The Lancet, 2024, 404(10449): 294-310.

[2] LI J, MA X, CHAKRAVARTI D, et al. Genetic and biological hallmarks of colorectal cancer[J]. Genes & Development, 2021, 35(11-12): 787-820.

[3] BILLER L H, SCHRAG D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: A review[J]. JAMA, 2021, 325(7): 669-685.

[4] 李梓绮，魏闫若雪，刘晓晗，等. 长链非编码RNA HEATR3反义RNA 1参与结直肠癌发生发展的功能及其临床意义[J]. 山东大学学报（医学版），2025，63(9)：108-115，124.

[5] 孙营营，郑攀，丁瑾. 中医药调控PI3K/Akt/mTOR信号通路干预结直肠癌的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志，2025，31(21)：271-281.

[6] NAKAYAMA M, OSHIMA M. Mutant p53 in colon cancer[J]. Journal of Molecular Cell Biology, 2019, 11(4): 267-276.

[7] TOUFKTCHAN E, TOLEDO F. The guardian of the genome revisited: p53 downregulates genes required for telomere maintenance, DNA repair, and centromere structure[J]. Cancers(Basel), 2018, 10(5): 992-1001.

[8] 姜怡，陈晓云，刘嘉湘. 国医大师刘嘉湘谈中医药临床研究与医学伦理[J]. 上海中医药杂志，2023，57(5)：51-53.

[9] 韩惠杰，刘巧丽，陆瑛瑛，等. 国医大师张镜人教授从脾肾论治大肠癌术后经验撷英[J]. 西部中医药，2025，38(7)：38-41.

[10] 侯道瑞，杨为伟，王瑛，等. 国医大师刘志明运用调气和血攻毒法治疗结肠癌经验[J]. 中医药导报，2023，29(11)：169-172.

[11] 张然，陈正彦，杨坤，等. 大肠腺瘤性息肉中医证型与p53基因、碱性成纤维细胞生长因子表达的相关性研究[J]. 新中医，2022，54(6)：153-157.

[12] WANG H, GUO M, WEI H, et al. Targeting p53 pathways: Mechanisms, structures, and advances in therapy[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2023, 8(1): 92.

[13] LIU Y, SU Z, TAVANA O, et al. Understanding the complexity of p53 in a new era of tumor suppression[J]. Cancer Cell, 2024, 42(6): 946-967.

[14] DUFFY M J, SYNNOTT N C, O'GRADY S, et al. Targeting p53 for the treatment of cancer[J]. Seminars in Cancer Biology, 2022, 79: 58-67.

[15] RAJ N, ATTARDI L D. The transactivation domains of the p53 protein[J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2017, 7(1).

[16] WOLF E R, MCATARSNEY C P, BREDHOLD K E, et al. Mutant and wild-type p53 form complexes with p73 upon phosphorylation by the kinase JNK[J]. Science Signaling, 2018, 11(524): 52-60.

[17] JOERGER A C, FERSHT A R. The p53 pathway: Origins, inactivation in cancer, and emerging therapeutic approaches[J]. Annual Review of Biochemistry, 2016, 85: 375-404.

[18] YAN S, ZHAN F, HE Y, et al. p53 in colorectal cancer: From a master player to a privileged therapy target[J]. Journal of Translational Medicine, 2025, 23(1): 684.

[19] LUBIN D J, BUTLER J S, LOH S N. Folding of tetrameric p53: Oligomerization and tumorigenic mutations induce misfolding and loss of function[J]. Journal of Molecular Biology, 2010, 395(4): 705-716.

[20] HERNANDEZ BORRERO L J, EL-DEIRY W S. Tumor suppressor p53: Biology, signaling pathways, and therapeutic targeting[J]. Biochimica et Biophysica Acta-Reviews on Cancer, 2021, 1876(1): 188556.

[21] MARVALIM C, DATTA A, LEE S C. Role of p53 in breast cancer progression: An insight into p53 targeted therapy[J]. Theranostics, 2023, 13(4): 1421-1442.

[22] LI H, ZHANG J, TONG J H M, et al. Targeting the oncogenic p53 mutants in colorectal cancer and other solid tumors[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(23).

[23] HUANG Y, JIAO Z, FU Y, et al. An overview of the functions of p53 and drugs acting either on wild- or mutant-type p53[J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2024, 265: 116121.

[24] CHEN X, ZHANG T, SU W, et al. Mutant p53 in cancer: From molecular mechanism to therapeutic modulation[J]. Cell Death and Disease, 2022, 13(11): 974.

[25] ZHOU Y, NAKAJIMA R, SHIRASAWA M, et al. Expanding roles of the E2F-RB-p53 pathway in tumor suppression[J]. Biology(Basel), 2023, 12(12): 900-914.

[26] MUSTAFA M, AHMAD R, TANTRY I Q, et al. Apoptosis: A comprehensive overview of signaling pathways, morphological changes, and physiological significance and therapeutic implications[J]. Cells, 2024, 13(22): 12-25.

[27] ISLAM M T, RAHMAN M T, MIA E, et al. Anticancer potential of daidzin: A comprehensive literature review[J].

Medical Oncology, 2025, 42(8): 285.

[28] WEN Q, LIU J, HU J, et al. Molecular mechanisms underlying the anti-colon cancer effects of Caulerpa lentillifera polysaccharides(CLP)[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2025, 308(Pt 4): 142594.

[29] ZHANG M, JIN W, CAO L, et al. Prognostic role of tumor microenvironment and immune- and autophagy-related genes in colorectal adenocarcinoma[J]. Translational Cancer Research, 2025, 14(5): 2835-2857.

[30] PENG Y, WANG Y, ZHOU C, et al. PI3K/Akt/mTOR pathway and its role in cancer therapeutics: Are we making headway?[J]. Frontiers in Oncology, 2022, 12: 819128.

[31] LI Y, YAN W, QIN Y, et al. The anthraquinone derivative C2 enhances oxaliplatin-induced cell death and triggers autophagy via the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2024, 25(12): 1017-1024.

[32] GELTZ A, GELTZ J, KASPRZAK A. Regulation and function of tumor-associated macrophages(TAMs) in colorectal cancer(CRC): The role of the SRIF system in macrophage regulation[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2025, 26(11): 1423-1433.

[33] VESCHI V, VERONA F, DI BELLA S, et al. C1Q(+) TPP1(+) macrophages promote colon cancer progression through SETD8-driven p53 methylation[J]. Molecular Cancer, 2025, 24(1): 102.

[34] AHMAD I, AHMAD S, SAMAD M A, et al. Synergistic inhibition of colon cancer cell proliferation via p53, Bax, and Bcl-2 modulation by curcumin and plumbagin combination[J]. ACS Omega, 2025, 10(18): 19045-19060.

[35] ENGELAND K. Cell cycle arrest through indirect transcriptional repression by p53: I have a DREAM[J]. Cell Death and Differentiation, 2018, 25(1): 114-132.

[36] XU L, CAO X, DENG Y, et al. Cuproptosis-related genes and agents: Implications in tumor drug resistance and future perspectives[J]. Frontiers in Pharmacology, 2025, 16: 1559236.

[37] KADIOGLU O, SAEED M, MAHMOUD N, et al. Identification of potential novel drug resistance mechanisms by genomic and transcriptomic profiling of colon cancer cells with p53 deletion[J]. Archives of Toxicology, 2021, 95(3): 959-974.

[38] HIENTZ K, MOHR A, BHAKTA-GUHA D, et al. The role of p53 in cancer drug resistance and targeted chemotherapy[J]. Oncotarget, 2017, 8(5): 8921-8946.

[39] 邵莹莹,尹双双,王恺龙,等.中药生物碱类成分的抗肿瘤药理作用研究进展[J].中南药学,2019,17(9):1460-1465.

[40] ZHANG Y, GUO T, LI S, et al. Anticancer efficacy of hirsuteine against colorectal cancer by opposite modulation of wild-type and mutant p53[J]. Discover Oncology, 2023, 14(1): 84.

[41] RATTANAWONG A, PAYON V, LIMPANASITTIKUL W, et al. Cepharanthine exhibits a potent anticancer activity in p53-mutated colorectal cancer cells through upregulation of p21Waf1/Cip1[J]. Oncology Reports, 2018, 39(1): 227-238.

[42] ZHAO M, ZHOU L, ZHANG Q, et al. Targeting MAPK14 by lobeline upregulates Slurp1-mediated inhibition of alternative activation of TAM and retards colorectal cancer growth[J]. Advanced Science(Weinh), 2025, 12(10): e2407900.

[43] LAN X, LU M, FANG X, et al. Anti-colorectal cancer activity of solasonin from Solanum nigrum L. via histone deacetylases-mediated p53 acetylation pathway[J]. Molecules, 2023, 28(18): 5353-5362.

[44] BIAN Y, YANG L, SHENG W, et al. Ligustrazine induces the colorectal cancer cells apoptosis via p53-dependent mitochondrial pathway and cell cycle arrest at the G0/G1 phase[J]. Annals of Palliative Medicine, 2021, 10(2): 1578-1588.

[45] 杨振耀,王成志,李文君,等.中药黄酮类成分抗消化道肿瘤作用机制的研究进展[J].中华中医药学刊,2026,44(4):182-189,289.

[46] 韩惠杰,刘辉,赵永波,等.基于网络药理学和实验验证探讨槲皮素通过p53信号通路抗结直肠癌的作用机制[J].山东科学,2025,38(1):32-43.

[47] YANG N, ZHAO Y, WANG Z, et al. Scutellarin suppresses growth and causes apoptosis of human colorectal cancer cells by regulating the p53 pathway[J]. Molecular Medicine Reports, 2017, 15(2): 929-935.

[48] WANG Y, BIAN L, CHAKRABORTY T, et al. Construing the biochemical and molecular mechanism underlying the *in vivo* and in vitro chemotherapeutic efficacy of ruthenium-baicalein complex in colon cancer[J]. International Journal of Biological Sciences, 2019, 15(5): 1052-1071.

[49] YANG C, SONG J, HWANG S, et al. Apigenin enhances apoptosis induction by 5-fluorouracil through regulation of thymidylate synthase in colorectal cancer cells[J]. Redox Biology, 2021, 47: 102144.

[50] TIAN M, YANG S, YAN X. Icariin reduces human colon carcinoma cell growth and metastasis by enhancing p53 activities[J]. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 2018, 51(10): e7151.

[51] 刘一帆,王成志,席作武.中药皂苷类成分抗结直肠癌

作用机制研究进展[J]. 中华中医药学刊,2026,44(5):138-143,293.

[52] LI T, SUN W, DONG X, et al. Total ginsenosides of Chinese ginseng induces cell cycle arrest and apoptosis in colorectal carcinoma HT-29 cells[J]. Oncology Letters, 2018,16(4):4640-4648.

[53] 石雪萍,李静,冉建华,等. 人参皂苷Rh2调控PI3K/AKT/GSK-3β信号通路诱导人结肠癌细胞凋亡[J]. 中国药理学通报,2017,33(1):114-119.

[54] 王琴,杨斌,顾健,等. 中药多酚类成分抗肿瘤表观遗传机制的研究进展[J]. 中草药,2023,54(14):4722-4731.

[55] PARK J B, LEE M S, CHA E Y, et al. Magnolol-induced apoptosis in HCT-116 colon cancer cells is associated with the AMP-activated protein kinase signaling pathway[J]. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 2012, 35(9): 1614-1620.

[56] 劳玲娟,宋新江,徐佳.PTEN在白藜芦醇对体外直肠癌细胞生长和凋亡的影响[J]. 中国中药杂志,2017,42(9):1730-1735.

[57] ZHOU F, GAO H, SHANG L, et al. Oridonin promotes endoplasmic reticulum stress via TP53-repressed TCF4 transactivation in colorectal cancer[J]. Journal of Experimental and Clinical Cancer Research, 2023, 42(1): 150.

[58] PARK D, JUNG J H, KO H M, et al. Antitumor effect of cycloastragenol in colon cancer cells via p53 activation[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(23): 10010-10022.

[59] WANG S, XING Y, WANG R, et al. Jianpi Huayu decoction suppresses cellular senescence in colorectal cancer *via* p53-p21-Rb pathway: Network pharmacology and *in vivo* validation[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2024, 319 (Pt 3): 117347.

[60] 冯媛媛,周利红,王炎,等. 补肾解毒散结方醇提物调控HIPK2-p53信号通路抑制人结肠癌细胞增殖[J]. 中华中医药杂志,2017,32(1):234-237.

[61] 张喆,陈信义,郑智. 复方浙贝颗粒药物血清对人结肠癌HCT-116细胞增殖与凋亡的影响[J]. 中医杂志,2015,56(1):55-58.

(收稿日期:2026-02-10)
(本文编辑:滕晓东,高树明)

Research advances in traditional Chinese medicine for colorectal cancer treatment via the p53 signaling pathway

ZHU Yingkun[1], ZHANG Longjiang[2], NIU Mingliao[2], LU Fei[1], QIAO Shuaibo[1]

(*1. The Second Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450018, China*; *2. The Second Department of Proctology, Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China*)

Abstract: The incidence and mortality of colorectal cancer are increasing annually, and its overall prognosis remains poor, posing a serious threat to human health. Although conventional treatments such as surgery, radiotherapy, and chemotherapy can control disease progression to some extent, they are limited by high recurrence and metastasis rates, adverse effects, and drug resistance, resulting in unsatisfactory therapeutic outcomes. Therefore, the development of safer and more effective therapeutic strategies is urgently needed. The p53 signaling pathway plays a pivotal role in regulating proliferation, differentiation, apoptosis, and autophagy of CRC cells and is considered a crucial target for anticancer therapy. Traditional Chinese medicine, with its multi-target, multi-level, and multi-pathway synergistic mechanisms, exhibits unique advantages in CRC prevention and treatment, including reducing recurrence and metastasis risk, alleviating chemoradiotherapy-induced toxicity, and improving patients' quality of life. Studies have demonstrated that bioactive components such as alkaloids, flavonoids, saponins, polyphenols, and terpenoids, as well as herbal formulations including Jianpi Huayu Decoction, Bushen Jiedu Sanjie Formula, and Compound Zhejiang Fritillaria Granules, can exert anti-CRC effects by modulating p53 and its associated signaling pathways. The underlying mechanisms involve inducing apoptosis and autophagy, arresting the cell cycle, remodeling the tumor immune microenvironment, and reversing drug resistance. The review systematically summarizes recent advances in traditional Chinese medicine-mediated regulation of the p53 signaling pathway in CRC, aiming to provide insights and references for the development of novel anticancer agents and clinical applications.

Keywords: traditional Chinese medicine; p53 signaling pathway; colorectal cancer; research advance