

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.23.018

综 述

中医药调控氧化应激防治肠炎癌变的机制研究概况

李卫东, 花宝金*

(中国中医科学院广安门医院, 北京市西城区北线阁 5 号, 100053)

摘要 氧化应激在慢性肠炎癌变过程中发挥重要作用。慢性炎症状态下, 过度的氧化应激会导致肠黏膜屏障破坏、细菌易位, 加重炎症反应, 并可以诱导正常细胞 DNA 发生基因突变, 进而诱发肠炎癌变或者加重癌变进展。多种氧化应激因子通过氧化应激参与肠炎癌变全过程。炎性肠癌的根本病机为脾虚湿热, 清热燥湿和健脾类中药可通过调控氧化应激信号、抑制氧化应激产物蓄积、减缓氧化应激诱导的炎性肠黏膜损伤, 进而防治肠炎癌变。

关键词 慢性肠炎; 肠炎癌变; 氧化应激; 脾虚湿热

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是常见的致死性恶性肿瘤之一, 造成严重的社会和经济负担^[1]。溃疡性结肠炎 (ulcer colitis, UC) 患者是结直肠癌的高危人群^[2], 大量的免疫浸润产生各种细胞因子和化学因子加速炎症反应, 增加细胞增殖、分化并抑制其凋亡; 在炎性肠病发展的后期, 这种长期的炎症环境可以诱导结肠炎相关癌症的发生^[3]。在慢性肠炎进展为肠癌的过程中, 氧化应激发挥着重要的促癌变效应^[4], 氧化应激可以诱导炎症反应并加重疾病的负担^[5]。许多中药或者提取物能显著抑制氧化应激对肠组织的伤害和由之引发的炎症反应症状, 预防各种慢性疾病, 包括慢性肠炎癌变^[6-8]。基础研究到临床都证实具有确切效果, 尤其对于炎症相关的肠癌具有独特优势^[9-11]。因此, 基于中医药防治炎性肠癌的有效性和氧化应激对于肠炎癌变进程的重要性, 探究中药抗氧化应激防治肠炎癌变的作用机制, 对于炎性相关肠癌的防治和中药临床应用具有重要意义。

1 氧化应激存在于肠炎癌变的全过程

1.1 肠炎期

肠道组织作为最大的内分泌和免疫器官, 具有丰富的微生物群, 对氧化应激较为敏感。如果细胞

内活性氧的产生超过了细胞内抗氧化系统的防御能力则产生氧化应激^[12]。消化道内活性氧主要来源以下几个方面: 官腔微生物产生大量活性氧; 细胞内超氧阴离子、过氧化氢、羟基自由基等; 慢性炎症状态下, 活性氧的产生来源于细菌或颗粒状物体的中性粒细胞吞噬作用或者可溶性的刺激^[13]。

氧化应激过度则会引起脂质过氧化, 肠黏膜屏障破坏, 细菌易位和炎症反应^[14]。UC 是一种慢性炎性肠病, 患病持续 10 年的 UC 患者发展为结直肠癌的风险是一般人的 10 倍, 氧化应激在其发病和结直肠癌恶性进展的多个环节起着关键作用^[15]。临床研究发现氧化应激与 UC 的疾病严重程度密切相关^[16], 氧化应激相关蛋白抗氧化反应元件 (ARE)、血红素氧合酶 1 (HO-1) 的表达会随着溃疡性结肠炎病情的加重而高表达, ARE、HO-1 既可以作为观察氧化应激机制的关键靶点, 也从某种程度上反映肠炎严重程度。

1.2 不典型增生期

在不典型增生期, UC 的特点是弥漫性炎性细胞浸润和小肠黏膜隐窝脓肿。在炎症结肠黏膜、黏膜下层和固有层经常渗入嗜中性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞及嗜酸性粒细胞^[17]。渗入的嗜中性粒细胞产生大量的活性氧, 引发氧化应激和蛋白水解酶, 致细胞损伤, 并伴随上皮屏障渗透性增加和管腔病原体入侵, 反过来又加重炎症细胞浸润和炎症性损伤, 最终导致肠黏膜坏死和溃疡^[18]。同时在

基金项目: 国家自然科学基金 (81673906); 中国博士后科学基金 (2012T50199); 中国中医科学院广安门医院国家中医临床研究示范基地科研专项 (2015S321)

* 通讯作者: huabaojin@sohu.com, (010) 88001221

促有丝分裂的细胞因子和炎症反应产生的前列腺素的刺激下,肠道上皮再生,覆盖溃疡性区域,在此情况下出现肠黏膜充血水肿甚至产生增生性息肉。

1.3 癌变期

UC 肠道组织中产生大量的活性氧和炎症细胞因子可激活多个信号通路,如核因子 κ B (NF- κ B)、STAT3、p38 和 Wnt/ β -catenin 等来介导细胞增殖、分化、凋亡和存活^[9]。活性氧同样可以通过激活某些转录因子,如 NF- κ B、转录因子 AP-1 和低氧诱导因子 1 α (HIF-1 α) 等,进而在调控癌细胞生长、生存、血管新生、侵袭转移等相关基因表达方面发挥重要作用^[20]。

氧化应激诱导的 DNA 损伤在肠炎至肠癌转化中起重要作用。结肠炎相关性癌变 (CAC) 发病过程中存在着不同阶段的多种基因突变发生。p53 基因突变可在非典型增生的黏膜中检测到,但结肠腺瘤性息肉病基因突变存在于 CAC 的后期^[21],DNA 甲基化发生在 UC 的早期^[22]。除了上述的基因突变,活性氧诱导的氧化应激 DNA 损伤,8-羟基-2'-脱氧鸟苷 (8-OHdG) 或 8-氧代-7,8-二氢-2'-脱氧鸟苷 (8-oxodG) 诱导的氧化性 DNA 损伤均参与肠炎癌变进程^[23]。与正常组织细胞相比,癌细胞可在氧化应激条件下旺盛生长,活性氧含量在乳腺癌、肠癌、胰腺癌、前列腺癌和其他癌组织中明显较高^[24],提示氧化应激可以促进癌细胞生长并在癌症组织中高表达。

2 诸多氧化因子参与肠炎癌变过程

2.1 Nrf2

Nrf2 是一个基本亮氨酸拉链及氧化还原敏感的转录因子,在抗氧化和/或祛毒基因调控方面有重要作用^[25]。Nrf2 可以调控具有重要的抗氧化和抗炎活性的 HO-1,而 HO-1 在三硝基苯磺酸诱导的大鼠结肠炎模型有着重要保护作用^[26],对于维持细胞内的氧化还原平衡有重要作用,因而 HO-1 可以对抗活性氧介导的癌变,从而防止正常细胞向癌前细胞的转变^[27]。葡聚糖硫酸钠诱导的肠炎严重程度与 Nrf2 调控的抗氧化和祛毒等酶增高呈负相关,这些酶包括 HO-1、NQO1、UGT1A1 和 GSTM1;当 Nrf2 被敲除后,这些抗氧化和祛毒酶的蛋白或者基因表达水平明显下降^[28]。

研究显示,许多天然药物提取的活性成份可以作用于 Nrf2 通路,发挥抗氧化和抗炎作用,可用于肠癌的预防和治疗。绿茶的主要多酚成份儿茶素

主要通过升高 Nrf2 信号的表达进而调控 Nrf2 下游相关基因如 UGT1A10 而抑制结肠癌的发生^[29]。姜黄素可以作用于 Nrf2 信号进而诱导诸多抗氧化剂和 phase II 酶如 GST 等来减少 AOM 诱导的大鼠肠癌模型组织中变异结肠腺窝病灶^[30]。

2.2 活性氧

活性氧在炎症反应诱导的细胞基因稳定性改变和恶性转化中发挥关键作用^[31],能够上调炎症小体 NLRP3 活性,而 NLRP3 是诱导肠炎的关键因子^[32]。炎症及炎症小体在细胞癌变和增殖过程中发挥重要作用,而这些与氧化应激有一定关联性^[33]。NF- κ B 是一种联系炎症和肿瘤的重要中介分子,在防治肠炎癌变的过程中发挥重要作用,其作用的发挥与活性氧密切相关^[34]。因此,在肠炎状态下,产生过多的活性氧可能促进 NLRP3,进而加重肠炎,甚至癌变。将活性氧作为抗癌治疗的靶标,有利于防止肠炎癌变的疾病进展^[35]。

2.3 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)

MAPK 是在细胞体内广泛存在的丝/苏氨酸蛋白激酶超家族,研究发现,氧化应激与 MAPK 信号通路相关联,并且参与了肠上皮细胞的损伤机制^[36]。MAPK 信号通路可以诱导 2 个主要的转录因子 AP-1 和 NF- κ B,其可调控促炎症细胞因子白细胞介素 1 β (IL-1 β)、白细胞介素 6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的表达^[37],因此,抑制 MAPK/AP-1 的表达可以抑制炎症细胞因子的表达,进而抑制 DSS 诱导的肠炎症状。

2.4 丙二醛 (MDA) 和 4-羟基壬烯酸 (4-HNE)

脂质氧化反应在肠炎癌变的过程中也有着重要意义。脂质过氧化过程中发生的活性氧氧化生物膜的过程,即活性氧与生物膜的磷脂、酶和膜受体相关的多不饱和脂肪酸的侧链及核酸等大分子物质发生脂质过氧化反应,形成脂质过氧化产物如 MDA 和 4-HNE,从而使肠道细胞膜的流动性和通透性发生改变,最终导致肠道细胞结构和功能的改变,进而影响肠炎癌变进展^[38]。4-HNE 可影响多种肿瘤细胞增殖、分化及细胞存活、自噬、凋亡及坏死等信号通路^[39],这些都会影响到肠癌细胞的存活,并影响肠炎癌变进展。高水平的 4-HNE 可以持续存在于肠炎患者的肠组织和血浆中,并参与肠炎癌变进程^[38]。

3 炎症肠癌的主要病机为脾虚湿热

研究显示,湿热蕴结证是肠癌实证的主要证

型^[4]。肠癌患者常恣食肥腻、辛辣或醇酒厚味,易损伤脾胃运化功能,酿湿生热,湿热交阻,蕴结而成毒,下注肛门,浸淫肠道,阻塞气机,使邪毒瘀积,日久不化,蕴结成块,发为肠积。刘静等^[4]认为,肠癌患者多以脾虚为主。谷建钟等^[4]认为,湿热证是肠癌的重要临床证型。刘嘉湘认为,肠癌系正气不足,脏腑功能失调,脾胃运化失司,湿毒内生,久而化热,邪毒湿热蕴结,下注浸淫肠道,局部气血运行不畅,湿毒瘀滞凝结而成肿块^[4]。肠癌中医证型研究结果显示,临床证型构成比超过 10% 且从高到低依次排列为:脾气虚弱型>湿热内蕴型>气血两虚型>肝肾阴虚型>气滞血瘀型>脾肾阳虚型^[4],可以看出肠癌证型中脾气虚弱型、湿热内蕴型一虚一实居于前列。在肠癌患者中脾虚为其本,湿热为其标,因而健脾益气、清热燥湿应为肠癌的基本治法。

4 湿热证存在炎症因子高表达

廖荣鑫等^[4]认为,湿热证本质与机体的免疫及炎症过程有关。湿热证病位涉及上、中、下三焦,但偏于中、下焦,涉及多脏腑。湿热证的产生主要与下列因素相关:1)胃黏膜炎症;2)免疫反应增强,胃黏膜树突状细胞,淋巴细胞亚群在胃黏膜和外周血的反应明显增强;3)氧化和抗氧化系统失衡,血中 MDA、脂质过氧化物(LPD)增高,而超氧化物歧化酶(SOD)降低;4)代谢异常。大肠湿热证模型大鼠血清白细胞介素 1(IL-1)、白细胞介素 2(IL-2)、IL-6 含量高于正常对照组,提示大肠湿热证与机体的免疫及炎症过程有关,血清 IL-1、IL-2、IL-6 含量升高可能是大肠湿热证的客观指标^[4]。炎症肠病湿热分型中,湿重于热更显著影响 IL-1 β ,湿热并重更显著影响 TNF- α ,热重于湿更显著影响 IL-6^[4]。

5 湿热证存在活性氧或者活性氮族(RONS)代谢异常

湿热证与机体内氧化应激与抗氧化应激机制密切相关^[4]。SOD 是一种重要的抗氧化酶,可以使体内超氧化物自由基发生歧化,借以清除机体内有害的超氧化物等;而 MDA 则是自由基反应诱导产生的有毒物质脂质过氧化物的代谢产物^[4]。研究发现,湿热证患者血清活性氧活力降低,MDA 水平显著升高;活性氧、MDA 等氧化代谢产物与湿热密切相关,会影响肠道内氧化应激相关代谢产物的蓄积,并影响或加重肠炎乃至肠癌的疾病进

展^[4]。研究显示,湿热证模型大鼠血清 NO 含量明显降低,表明大肠湿热证与抗氧化功能失常密切相关^[4]。

越来越多证据表明,炎症依赖的氧化应激在诱导结直肠癌变的基因突变进程中发挥至关重要作用^[5]。RONS 的产生与剔除失衡会导致氧化应激的产生^[5]。中药复方黄芩汤可以有效缓解慢性溃疡性肠炎并且预防结直肠癌变的癌变,这些作用的发挥主要在于其降低了氧化应激标志物(8-氧鸟嘌呤、硝基酪氨酸、MDA)和中性粒细胞浸润,炎症细胞因子的水平。在 UC 相关癌变的小鼠模型中,即氧化偶氮甲烷(AOM)/葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的肠炎癌变模型中,活性氧和炎症交织在一起促进肠炎和结肠癌变^[5]。氧化应激可以刺激肠道上皮细胞表达多种促炎性细胞因子的表达,如 TNF- α 、IL-1、白细胞介素 8(IL-8)和环氧合酶 2(COX-2),进而促进炎症和癌变的发生,而这些炎症因子多由 NF- κ B 调控表达^[5]。因此,在 AOM/DSS 状态下,氧化应激激活 NF- κ B 信号是加速结肠炎相关癌变的关键^[5]。

6 脾虚证影响肠道内细胞能量代谢受损,诱发氧化应激蓄积

目前关于脾虚证与氧化应激的相关报道缺乏文献报道。但是基于脾虚证本质性研究发现脾虚证与能量代谢相关,而线粒体是一种参与物质及能量代谢的细胞器,脾虚的患者会出现细胞内能量代谢异常^[6]。我们推测在肠炎癌变的过程中,由于脾虚存在,肠道内细胞的能量代谢受损减低,随着疾病进展,氧化应激蓄积增加,会进一步加重肠黏膜损伤,从而影响肠癌癌变进展。

7 中药可调控氧化应激影响肠炎癌变的转化进程

7.1 清热燥湿类中药调控氧化应激

基于以上肠炎癌变过程中氧化应激的重要性以及炎症性肠病的中医病机和湿热证候认知,探究具有清热燥湿作用的中药调控氧化应激防治肠癌将为炎症性肠癌防治提供新的方向。研究发现,具有清热燥湿特性的中药可以用于 UC 或炎症性肠病的治疗,其机制主要与抗氧化保护肠黏膜和减低炎症诱导的病变相关^[6]。复方苍术合剂可以显著改善大鼠结肠充血、水肿等炎症症状,减小溃疡面积;明显提高血清与结肠组织的 SOD 的活性、抑制 MDA 的含量^[6],其作用可能与抗氧化、抑制肠道氧化应激损伤密切相关。黄芩汤可以改善湿热型溃疡性结肠

炎的炎症反应, 缓解湿热型溃疡性结肠炎大鼠症状, 调节 Th1/Th2 细胞平衡^[53]。研究发现, 黄芩素可以激活肠癌细胞 HCT116 中的氧化应激信号通路, 通过调控 Nrf2 信号通路发挥抗癌作用^[54]。旋覆花提取物萝卜硫素可以诱导氧化应激信号通路活化、发挥抗氧化作用而防治肠癌^[55]。

7.2 健脾类中药调控氧化应激

研究显示, 四君子汤可以阻止三硝基苯磺酸 (TNBS) 诱导的氧化应激损伤, 进而减低肠道炎症损伤, 有助于在肠炎-癌转化的早期降低氧化应激对肠黏膜的损伤, 从而防止肠炎癌变^[56]。黄芪对于实验性肠炎具有预防和治疗双重功效, 其抗炎特性涉及抗氧化机制 (降低肠内髓过氧化物及诱导性一氧化氮合酶表达) 及抑制结肠黏膜黏附分子的合成^[57]。

中医药调控氧化应激防治肠炎癌变不仅在动物实验研究中得到验证, 在临床研究中也取得了一定的成果。中药肠康散可以通过清除氧化应激反应中的氧自由基、减低肠道炎症反应因子 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平, 进而减缓 UC 的疾病进展^[58]。许晨等^[59]发现葛根芩连五炭汤治疗 UC 疗效显著, 能有效减轻患者临床症状, 改善结肠黏膜溃疡, 调节机体氧化/抗氧化、平衡炎症因子。

8 小结

氧化应激在肠癌的形成和疾病进程中都发挥着重要作用。氧化应激通过促进炎症反应在早期诱导肠炎出现, 并可通过诱导细胞 DNA 突变, 加重肠炎癌变的疾病进展, 存在于肠炎癌变的整个进程。因此, 抗氧化应激对肠黏膜的损伤应该贯穿整个肠炎癌转化的进程。我们发现不仅存在可抑制氧化应激防治肠炎癌变的中药单体, 很多中药复方也可以在抑制氧化应激的同时, 减低炎症反应, 从而防治肠炎癌变。其抗氧化应激防治肠炎癌变的机制主要在于: 调控氧化应激信号通路发挥抗氧化应激对肠黏膜的损伤作用; 促进肠内能量代谢, 防止肠内氧化应激产物的蓄积; 通过抑制氧化应激, 进而减缓氧化应激诱发的肠道黏膜炎症性损伤。但是其抗氧化应激的具体机制和作用靶点并不局限于本文讨论的范畴, 可能还有别的效应靶点和机制参与。总之, 氧化应激机制是影响肠炎癌变的重要机制, 积极探寻靶向氧化应激的有效中药或者组份, 将为肠炎相关的癌变防治提供新的思路 and 方向。

参考文献

[1] ZAUBE AG, WINAWER SJ, O'BRIEN MJ, et al.

Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths [J]. N Engl J Med, 2012, 366 (8): 687-696.

[2] CHOI PM, ZELIG MP. Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis: implications for carcinogenesis and prevention [J]. Gut, 1994, 35 (7): 950-954.

[3] GRIVENNIKOV S, KARIN E, TERZIC J, et al. IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer [J]. Cancer Cell, 2009, 15 (2): 103-113.

[4] HAMOUDA HE, ZAKARIA SS, ISMAIL SA, et al. p53 antibodies, metallothioneins, and oxidative stress markers in chronic ulcerative colitis with dysplasia [J]. World J Gastroenterol, 2011, 17 (19): 2417-2423.

[5] SOTTERO B, ROSSIN D, POLI G, et al. Lipid oxidation products in the pathogenesis of inflammation-related gut diseases [J]. Curr Med Chem, 2017, 19. doi: 10.2174/0929867324666170619104105.

[6] JIN X, WANG J, XIA ZM, et al. Anti-inflammatory and anti-oxidative activities of paeonol and its metabolites through blocking MAPK/ERK/p38 signaling pathway [J]. Inflammation, 2016, 39 (1): 434-446.

[7] WANG Z, LI S, CAO Y, et al. Oxidative stress and carbonyl lesions in ulcerative colitis and associated colorectal cancer [J]. Oxid Med Cell Longev, 2016: 9875298. doi: 10.1155/2016/9875298.

[8] YANG Y, CAI X, YANG J, et al. Chemoprevention of dietary digitoflavone on colitis-associated colon tumorigenesis through inducing Nrf2 signaling pathway and inhibition of inflammation [J]. Mol Cancer, 2014, 13: 48. doi: 10.1186/1476-4598-13-48.

[9] ZHONG LL, CHEN HY, CHO WC, et al. The efficacy of Chinese herbal medicine as an adjunctive therapy for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Complement Ther Med, 2012, 20 (4): 240-252.

[10] KUMMAR S, COPUR MS, ROSE M, et al. A phase I study of the chinese herbal medicine PHY906 as a modulator of irinotecan-based chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer [J]. Clin Colorectal Cancer, 2011, 10 (2): 85-96.

[11] TSAI SJ, RUAN YX, LEE CC, et al. Use of Chinese medicine among colorectal cancer patients: a nationwide population-based study [J]. Afr J Tradit Complement Altern Med, 2014, 11 (2): 343-349.

[12] MOURA FA, DE ANDRADE KQ, DOS SANTOS JC, et al. Antioxidant therapy for treatment of inflammatory bowel disease: Does it work? [J]. Redox Biol, 2015, 6:

- 617-639. doi: 10.1016/j.vedox.2015.10.006.
- [3] GEISZT M, LEKSTROM K, BRENNER S, et al. NAD (P) H oxidase 1, a product of differentiated colon epithelial cells, can partially replace glycoprotein 91phox in the regulated production of superoxide by phagocytes [J]. J Immunol, 2003, 171(1): 299-306.
- [4] LAMBERT GP. Stress-induced gastrointestinal barrier dysfunction and its inflammatory effects [J]. J Anim Sci, 2009, 87(14 Suppl): E101-E108.
- [5] PATLEVIĆ P, VAŠKOVÁ J, ŠVORC P JR, et al. Reactive oxygen species and antioxidant defense in human gastrointestinal diseases [J]. Integr Med Res, 2016, 5(4): 250-258.
- [6] 张蕊. 溃疡性结肠炎患者结肠黏膜 ARE 结合活性与 HO-1 表达的变化 [J]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [7] LIVZAN MA, MAKEIKINA MA. Prognostic factors of ulcer colitis flow [J]. Eksp Klin Gastroenterol, 2013 (8): 17-23.
- [8] YOKOYAMA Y, WATANABE K, ITO H, et al. Factors associated with treatment outcome, and long-term prognosis of patients with ulcerative colitis undergoing selective depletion of myeloid lineage leucocytes: a prospective multicenter study [J]. Cytotherapy, 2015, 17(5): 680-688.
- [9] ARETZ S, VASEN HF, OLSCHWANG S. Clinical Utility Gene Card for: Familial adenomatous polyposis (FAP) and attenuated FAP (AFAP)-update 2014 [J]. Eur J Hum Genet, 2015, 23(6). doi: 10.1038/ejhg.2014.193.
- [10] GUPTA SC, HEVIA D, PATCHVA S, et al. Upsides and downsides of reactive oxygen species for cancer: the roles of reactive oxygen species in tumorigenesis, prevention, and therapy [J]. Antioxid Redox Signal, 2012, 16(11): 1295-1322.
- [11] AUST DE, TERDIMAN JP, WILLENBUCHER RF, et al. The APC/beta-catenin pathway in ulcerative colitis-related colorectal carcinomas: a mutational analysis [J]. Cancer, 2002, 94(5): 1421-1427.
- [12] WANG FY, ARISAWA T, TAHARA T, et al. Aberrant DNA methylation in ulcerative colitis without neoplasia [J]. Hepato-gastroenterology, 2008, 55(81): 62-65.
- [13] KASAI H. Analysis of a form of oxidative DNA damage, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, as a marker of cellular oxidative stress during carcinogenesis [J]. Mutat Res, 1997, 387(3): 147-163.
- [14] AFANAS'EV I. Reactive oxygen species signaling in cancer: comparison with aging [J]. Aging Dis, 2011, 2(3): 219-230.
- [15] LONG M, TAO S, ROJO DE LA VEGA M, et al. Nrf2-dependent suppression of azoxymethane/dextran sulfate sodium-induced colon carcinogenesis by the cinnamon-derived dietary factor cinnamaldehyde [J]. Cancer Prev Res (Phila), 2015, 8(5): 444-454.
- [16] WANG WP, GUO X, KOO MW, et al. Protective role of heme oxygenase-1 on trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in rats [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2001, 281(2): G586-G594.
- [17] WAS H, DULAK J, JOZKOWICZ A. Heme oxygenase-1 in tumor biology and therapy [J]. Curr Drug Targets, 2010, 11(12): 1551-1570.
- [18] KHOR TO, HUANG MT, KWON KH, et al. Nrf2-deficient mice have an increased susceptibility to dextran sulfate sodium-induced colitis [J]. Cancer Res, 2006, 66(24): 11580-11584.
- [19] YUAN JH, LI YQ, YANG XY. Protective effects of epigallocatechin gallate on colon preneoplastic lesions induced by 2-amino-3-methylimidazo [4,5-f] quinoline in mice [J]. Mol Med, 2008, 14(9-10): 590-598.
- [20] SHARMA RA, IRESON CR, VERSCHOYLE RD, et al. Effects of dietary curcumin on glutathione S-transferase and malondialdehyde-DNA adducts in rat liver and colon mucosa: relationship with drug levels [J]. Clin Cancer Res, 2001, 7(5): 1452-1458.
- [21] DIAZ DE BARBOZA G, GUIZZARDI S, MOINE L, et al. Oxidative stress, antioxidants and intestinal calcium absorption [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(16): 2841-2853.
- [22] ZAKI MH, BOYD KL, VOGEL P, et al. The NLRP3 inflammasome protects against loss of epithelial integrity and mortality during experimental colitis [J]. Immunity, 2010, 32(3): 379-391.
- [23] PUCINO V, BOMBARDIERI M, PITZALIS C, et al. Lactate at the crossroads of metabolism, inflammation, and autoimmunity [J]. Eur J Immunol, 2017, 47(1): 14-21.
- [24] HSU CC, LIEN JC, CHANG CW, et al. Yuwen02f1 suppresses LPS-induced endotoxemia and adjuvant-induced arthritis primarily through blockade of ROS formation, NFkB and MAPK activation [J]. Biochem Pharmacol, 2013, 85(3): 385-395.
- [25] QIU M, CHEN L, TAN G, et al. A reactive oxygen species activation mechanism contributes to JS-K-induced apoptosis in human bladder cancer cells [J]. Sci Rep, 2015, 5: 15104. doi: 10.1038/srep15104.
- [26] 陈茜, 屠伟峰. 氧化应激性肠上皮细胞损伤与 MAPK 信号通路的关系研究 [J]. 热带医学杂志, 2011, 11

- (9): 1004-1006.
- [7] GAO Y, HUANG Y, ZHAO Y, et al. LL202 protects against dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in mice by inhibiting MAPK/AP-1 signaling [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(39): 63981-63994.
- [8] LEE IA, BAE EA, HYUN YJ, et al. Dextran sulfate sodium and 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid induce lipid peroxidation by the proliferation of intestinal gram-negative bacteria in mice [J]. *J Inflamm (Lond)*, 2010, 7: 7. doi: 10.1186/1476-9255-7-7.
- [9] ZHANG Y, WANG H, WU K, et al. Expression of 4-hydroxynonenal in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(1): 35-40.
- [10] 王晓戎, 张宏, 袁孝兵, 等. 基于现代文献的大肠癌中医证候及病机研究 [J]. *中国中医急症*, 2009, 18(11): 1859-1861.
- [11] 刘静, 张军, 朱琦. 中医药治疗大肠癌辨证用药分析 [J]. *辽宁中医杂志*, 2006, 33(9): 1166-1167.
- [12] 谷建钟, 郭勇. 大肠癌患者中医症状的现代文献研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2008, 26(8): 1774-1775.
- [13] 余莉芳, 李勇. 上海名老中医治疗消化病经验精粹 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 75-90.
- [14] 安振涛, 苏克雷, 王小宁. 大肠癌中医证型分类研究 [J]. *长春中医药大学学报*, 2014, 30(6): 1108-1110.
- [15] 廖荣鑫, 吴仕九, 文小敏. 湿热证的现代研究及进展探讨 [J]. *辽宁中医杂志*, 2005, 32(10): 1007-1008.
- [16] 慕澜, 魏连波, 罗炳德, 等. 大肠湿热证模型大鼠血清部分白细胞介素含量的变化 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2003, 11(5): 262-263.
- [17] 温珠明, 曾代文. 炎症性肠病湿热转化的免疫学基础研究 [J]. *实用医院临床杂志*, 2013, 10(3): 50-53.
- [18] PRIE BE, IOSIF L, TIVIG I, et al. Oxidative stress in androgenetic alopecia [J]. *J Med Life*, 2016, 9(1): 79-83.
- [19] 刘德传, 吴仕九, 格丽, 等. 清香散对湿热证模型大鼠一氧化氮含量的影响 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2001, 9(3): 131-132.
- [20] CHEN G, YANG Y, HU C, et al. Protective effects of Huangqin Decoction against ulcerative colitis and associated cancer in mice [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(38): 61643-61655.
- [21] BIASI F, LEONARDUZZI G, OTEIZA PI, et al. Inflammatory bowel disease: mechanisms, redox considerations, and therapeutic targets [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 19(14): 1711-1746.
- [22] WONG VK, DONG H, LIANG X, et al. Rh2E2, a novel metabolic suppressor, specifically inhibits energy-based metabolism of tumor cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(9): 9907-9924.
- [23] ANDERSEN V, CHRISTENSEN J, ERNST A, et al. Polymorphisms in NF-kappaB, PXR, LXR, PPARgamma and risk of inflammatory bowel disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(2): 197-206.
- [24] GRETEN FR, ECKMANN L, GRETEN TF, et al. IKK-beta links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer [J]. *Cell*, 2004, 118(3): 285-296.
- [25] 何劲, 周莉, 陈家旭, 等. 中医脾虚证实质研究进展 [J]. *吉林中医药*, 2015, 35(1): 103-107.
- [26] ZHONG LL, CHEN HY, CHO WC, et al. The efficacy of Chinese herbal medicine as an adjunctive therapy for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Complement Ther Med*, 2012, 20(4): 240-252.
- [27] 宁海容, 陈建文, 刘慰华, 等. 苍术合剂抗大鼠溃疡性结肠炎的作用及抗氧化机制研究 [J]. *中山大学学报 (医学科学版)*, 2008, 29(3s): 169-171.
- [28] 邹颖, 迟宏罡, 戴世学, 等. 黄芩汤对湿热型溃疡性结肠炎大鼠 Th1/Th2 细胞因子的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(11): 2608-2611.
- [29] HAVERMANN S, CHOVOLOU Y, HUMPHREY HU, et al. Modulation of the Nrf2 signalling pathway in Hct116 colon carcinoma cells by baicalein and its methylated derivative negletein [J]. *Pharm Biol*, 2016, 54(9): 1491-1502.
- [30] LUBELSKA K, WIKTORSKA K, MIELCZAREK L, et al. Sulforaphane regulates NFE2L2 /Nrf2-Dependent xenobiotic metabolism phase II and phase III enzymes differently in human colorectal cancer and untransformed epithelial colon cells [J]. *Nutr Cancer*, 2016, 68(8): 1338-1348.
- [31] LU Y, LIN H, ZHANG J, et al. Sijunzi Decoction attenuates 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS) induced colitis in rats and ameliorates TNBS-induced claudin-2 damage via NF-kB pathway in Caco2 cells [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 35. doi: 10.1186/s12906-016-1549-3.
- [32] KO JK, LAM FY, CHEUNG AP. Amelioration of experimental colitis by Astragalus membranaceus through anti-oxidation and inhibition of adhesion molecule synthesis [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(37): 5787-5794.
- [33] 刘淑玮, 程胜平. 自拟肠康散灌肠对溃疡性结肠炎患者炎症因子和氧化应激水平的影响 [J]. *中医药导报*, 2012, 22(3): 75-77.
- [34] 许晨, 宇永军, 张轶, 等. 葛根芩连五炭汤对溃疡性结肠炎患者炎症因子和氧化应激的影响 [J]. *中医学报*, 2017, 32(6): 1067-1071.

(收稿日期: 2017-05-08; 修回日期: 2017-07-31)

编辑: 王利菊