

·综述·

本文引用:曹文,周小青.中药有效成分丹参酮 IIA、三七总苷与阿司匹林抗结直肠癌机制的研究现状及展望[J].湖南中医药大学学报,2018,38(1):110-114.

中药有效成分丹参酮 IIA、三七总苷与阿司匹林 抗结直肠癌机制的研究现状及展望

曹文¹,周小青^{2*}

(1.湖南中医药大学研究生院,湖南长沙 410208;2.湖南中医药大学,湖南长沙 410208)

〔摘要〕 结直肠癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一,并且其发病率呈逐渐升高的趋势。大量研究发现阿司匹林具有降低结直肠癌发生率的可能,而最新研究发现在具有活血化瘀的中药丹参及三七的提取物丹参酮 IIA 及三七总苷也发现了同样的疗效,因此本文就阿司匹林、丹参酮 IIA 及三七总苷抗结直肠癌的机制研究作一综述,以期为其下阶段研究和开发提供参考。

〔关键词〕 结直肠癌;丹参酮 IIA;三七总苷;阿司匹林

〔中图分类号〕R285;R979.1 **〔文献标志码〕**A **〔文章编号〕**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2018.01.029

Research Status and Prospect of Tanshinone IIA, Panax Notoginseng Saponins and Aspirin on Anti-colorectal Cancer

CAO Wen¹, ZHOU Xiaoqing^{2*}

(1. Graduate School, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

〔Abstract〕 Colorectal cancer is one of the most common malignant tumors in digestive system, and the incidence is gradually increasing in recent years. A number of studies have found that aspirin can reduce the incidence of colorectal cancer, and the new study found the extract from tanshinone IIA and panax notoginseng has the same effect, therefore the mechanism of aspirin, tanshinone IIA and saponins of panax notoginseng anti colorectal cancer were reviewed, in order to provide a reference for the next phase of research and development.

〔Keywords〕 colorectal cancer; tanshinone IIA; saponins of panax notoginseng; aspirin

结直肠癌是消化系统常见的恶性肿瘤之一,全球范围内,结直肠癌发病率居第3位,病死率居第4位^[1-2],且主要以60~80岁的老年人为主^[3]。近年来,结直肠癌的发病率及死亡率在中国呈逐年上升趋势^[4],目前结直肠癌的病因尚未明确,可能于生活方式及不良的饮食习惯相关。结直肠癌主要源于结直肠的腺瘤,腺瘤经过一系列的演变可能发展成为腺癌^[5-6]。祖国医学远在殷墟甲骨文就有“瘤”的记载。气为血之帅,气行则血行,若气机郁结,则血液

瘀滞不通而为瘀血肿块。因此,由结直肠腺瘤进展到结直肠癌的过程,可能是由气滞到血瘀的过程,在临床治疗的过程中也善用活血行气,破瘀消癥之品,以“以通为要”为原则。肿瘤患者常具有过高的血液凝聚性,血瘀现象与恶性肿瘤的相关性一直以来倍受关注。进入血液循环的肿瘤细胞可诱导血小板聚集,激活凝血系统,从而导致凝血功能出现紊乱,另一方面,激活的凝血产物也可促进肿瘤的生长^[7-9]。许多研究报道,通过干预肿瘤患者的血液凝

〔收稿日期〕2016-08-23

〔基金项目〕湖南省高校科研专项(15C1046)。

〔作者简介〕曹文,女,在读博士研究生,研究方向:中医诊断学。

〔通讯作者〕*周小青,男,博士,教授,博士研究生导师,E-mail:zxq5381@sohu.com。

集性,可达到预防和治疗肿瘤血行转移的作用。在中医药治疗肿瘤的实践中,活血化瘀一直是临床最常用的方法之一。由于阿司匹林和三七、丹参均有抗血小板聚集的作用,也就是活血化瘀的作用,三者都已在心血管疾病的预防及治疗中取得了肯定的疗效,近几年来阿司匹林在结直肠癌的一、二级预防方面已得到肯定,由此,可以假设三七、丹参是否也同样具有相同的作用,下面将阐述上述三者抗结直肠癌发生的机制。

1 阿司匹林

阿司匹林作为非甾体类抗炎药的 대표药物,是研究最多、证据最充分的化学预防剂。阿司匹林不但可以预防散发性大肠腺瘤息肉的产生^[10-11],还可以降低肠癌的发生^[12],甚至可以降低患者的死亡率并改善患者的生活质量^[13],同时阿司匹林在结直肠癌的辅助治疗中也显示出良好的潜力^[14]。最初发现阿司匹林可以预防结直肠癌的发生,是源于临床观察到心血管疾病患者长期服用阿司匹林后发现结直肠癌的发病率显著下降,并且每日服用低剂量阿司匹林的结直肠癌患者五年生存率较不服用者高,服用阿司匹林能够减少结直肠癌约40%左右的发病率。目前阿司匹林干预结直肠癌的发生和降低发病率机制尚未完全阐明,其中可能的环节如下。

1.1 阿司匹林对肿瘤干细胞 (cancer stem cells, CSCs)标志物 CD133 表达的影响

CD133 是 CSCs 标志物之一, CSCs 是肿瘤细胞中存在的具有无限自我更新和多向分化潜能的细胞亚群^[15-16],是恶性肿瘤形成、复发、转移过程及耐受化疗等治疗的细胞学根源之一^[17]。CD133 在多种实体肿瘤中表达,包括结直肠癌、非小细胞肺癌、肝癌、胃癌等^[18-21],并且 CD133 在癌细胞中的比例与肿瘤的侵袭性、病理分级及临床预后密切相关^[22]。用阿司匹林干预结直肠癌细胞株 HT29 和 SW480 后随着药物浓度的增加 CD133 的比例呈明显下降趋势,并具有良好的量-效关系,其机制可能涉及到 Wnt/ β -catenin 通路^[23]。

1.2 阿司匹林对 β -连接蛋白(β -catenin)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的影响

在肿瘤转移、侵袭的研究中发现, β -catenin 和 VEGF 起着极为重要的作用^[24-26]。相关研究表明,VEGF 的转录激活依赖于 β -catenin^[27],同时也发现突变型的 β -catenin 使得 VEGF mRNA 在相对未转染前增

长 280%^[28]。在阿司匹林的干预下,不仅 HT-29 细胞株及 SW480 细胞株中 β -catenin 的表达显著下调,而且 VEGF mRNA 和蛋白的表达也显著下降,提示阿司匹林在抑制 β -catenin 的同时可能也干预了 VEGF 的表达^[29-30]。阿司匹林通过抑制 β -catenin 的表达,同时调节 VEGF 的表达从而抑制肿瘤血管的生成,这可能是其预防和治疗结直肠癌的作用机制之一。

1.3 阿司匹林对 COX-2 的影响

阿司匹林的主要作用机制为抑制环氧化酶的活性。目前一致公认环氧化酶有两种同工酶: COX-1 和 COX-2。两者均是前列腺素合成过程中的关键酶,但它们具有不同的功能和表达水平。COX-1 被称为“持续表达的同工酶”,对维持细胞的自稳状态有重要意义;相反 COX-2 被称为“诱导表达的同工酶”,主要在炎症、肿瘤等病理状态下表达,研究发现抑制 COX-2 的表达有一定的抗肿瘤作用,其机制可能与以下因素相关:(1)抑制癌基因的启动,促进癌细胞内以及细胞间信息传递,从而阻断癌细胞的增殖;(2)诱导癌细胞凋亡;(3)促进免疫监视并增强肿瘤杀伤功能;(4)促进抗体的产生;(5)减少转移及抑制肿瘤新生血管生成等多个方面^[31-33]。并且结直肠癌组织中 COX-2 表达远远高于 COX-1^[34-35],已有研究发现 COX-2 能够促进结直肠癌的发生和发展^[36],随着 COX-2 水平的升高,肿瘤微血管密度、血管内皮生长因子均明显升高。阿司匹林能下调 COX-2 基因的表达,COX-2 基因表达的降低可能通过抑制其自身的作用及降低前列腺素 E2(PGE2),从而达到抗癌的作用^[37]。

1.4 阿司匹林对 Caco-2 细胞株增殖和凋亡的影响

Caco-2 细胞来源于人体的结、直肠癌,在结肠癌的组织中呈高表达,并在转移过程中发挥着重要作用^[38-39];抑制 Caco-2 的细胞活性并促进其凋亡可抑制直肠癌细胞的转移^[40]。研究发现低浓度阿司匹林可促进 Caco-2 细胞凋亡,高浓度则可能导致 Caco-2 细胞死亡,说明阿司匹林可促进结肠癌细胞凋亡,并在一定范围内阿司匹林的药物浓度增高,细胞凋亡的比例也随之增高^[41]。

2 丹参酮 IIA

传统中药材丹参性微寒味苦,具有祛瘀止痛、活血通经、清心除烦、凉血消痈等功效。现代药理学研究表明,丹参能降低血液粘度、抑制血小板聚集、对抗血栓形成、扩张冠脉、增加冠脉血流量、调节血脂、

改善微循环、抗菌消炎、抗肿瘤、抗肝纤维化等。现代药理学研究发现丹参的化学成份主要包含脂溶性的丹参酮类和水溶性的丹参酚酸类,丹参酮是丹参根部的提取物,也是丹参中最为重要的有效成分之一。其中丹参酮ⅡA (Tan ⅡA) 在丹参中含量最多。Tan ⅡA 主要有抗动脉粥样硬化、保护心脏、保护神经系统、抗炎、免疫调节、抗肿瘤方面的作用^[42]。Tan ⅡA 对肿瘤细胞有很强的杀伤作用,能够抑制肿瘤细胞增殖级侵袭转移并促进肿瘤细胞凋亡等^[43]。

2.1 Tan ⅡA 抑制 COX-2 的表达

在肠道恶性肿瘤形成的过程中 COX-2 与 Wnt/ β -catenin 通路密切相关,并且 Wnt/ β catenin 信号通路下游的转录因子 TCF/LEF 可以上调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)的表达。Tan ⅡA 在体外能够下调人肠癌细胞 COX-2 和 VEGF 的表达,这可能是 Tan ⅡA 抑制肠癌新生血管形成的机制之一^[44-45]。

2.2 Tan ⅡA 抑制癌细胞的侵袭及转移

肿瘤术后复发及远处转移是导致癌症患者死亡的主要原因之一,而癌细胞的侵袭及转移能力是引起复发及转移的一个关键因素,因此抑制癌细胞的侵袭及转移能力是治疗肿瘤治疗过程中的重要环节之一。Tan ⅡA 可通过调控细胞粘附分子的表达从而抑制肿瘤的侵袭和转移^[46]。并且通过对 SW480 细胞株的体内外实验研究发现,Tan ⅡA 能降低尿激酶原激活因子(UPA)、基质金属蛋白(MMP)-2、MMP-9 的水平,同时升高基质金属蛋白组织抑制因子(TIMP)-1 和 TIMP-2 的水平,并且 Tan ⅡA 还表现出阻滞核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路的作用,从而证明 Tan ⅡA 在体内外实验中均能够抑制结肠癌细胞的侵袭及转移^[47-48]。并且对结肠癌 Colo205 细胞株的体外试验发现,Tan ⅡA 能下调 ErbB-2 蛋白的表达并上调 TNF- α 和 caspase-3 的表达,对雄性 SCID 小鼠移植 Colo 205 细胞的体内实验中,免疫印迹法也同样发现喂养 Tan ⅡA 组(20 mg/kg·d 喂养 30 d)ErbB-2 蛋白表达下调并且 TNF- α 和 caspase-3 的表达上调,研究结果提示 Tan ⅡA 可能通过该途径来抑制结肠癌细胞的侵袭和转移^[49]。

3 三七总苷

三七总苷是三七主要成分。三七又名参三七、滇七、田七、金不换等,是中国特有的药用植物,仅产于我国滇桂西南部,有“南方人参”“参中之王”的美

誉,从古至今三七的功效颇受众多医家推崇。现代药理学表明三七在心脑血管疾病、血液系统疾病及恶性肿瘤的防治当中均具有一定的优势。现今,已从三七中分离得到的皂苷类成分多达 70 多种^[50],其主要成分有三七总苷(已分离出 24 种,含量约为 12%,包括三七皂苷 Rb₁、Rg₁、Rg₃、Rc、三七素、黄酮、挥发油(77 种)、氨基酸(17 种)、糖类及各种微量元素等。三七总苷是三七的主要活性部位,可抗血栓、保护心肌细胞、抗心律失常、延缓衰老、降血脂、提高记忆等。

3.1 三七总苷抑制癌细胞增殖的作用

研究发现三七不同部位可以抑制人结肠癌 SW480 细胞株的活性,并阻滞细胞周期中的 S 期和 G2/M 期。进一步对三七皂苷 R-1 等皂苷类化合物进行验证,发现均有抑制 SW480 细胞增殖的作用^[51]。

3.2 三七总苷改善肠系膜微循环的作用

血瘀现象与恶性肿瘤的相关性一直以来倍受关注,对小鼠的微循环和抗凝血的药理检测发现三七皂苷 R-1 是三七总皂苷中起活血化瘀作用的主要成分之一^[52]。对三七总苷 R-1 的抗凝血机制研究发现,在没有抗凝血酶的时其不能直接与凝血酶反应,推测三七总苷 R-1 可能可以与抗凝血酶形成某种复合物,这种复合物能够抑制凝血酶活性^[53]。实验发现三七总苷 R-1 可能可以抑制粒细胞黏膜分子 CD18 和 CD11b 表达、肥大细胞脱颗粒、白细胞附着以及 LPS 引起的粒细胞过氧化氢的产生,达到改善肠系膜微循环障碍的目的^[54]。

3.3 抑制新生血管

色素上皮衍生因子(pigment epithelium derived factor,PEDF) 是分泌型糖蛋白,它具有抑制新生血管形成的生物学活性,从而抑制肿瘤生长。肿瘤新生血管的形成主要取决于抗血管生成因子和促血管生成因子两者之间的平衡。相关研究证实,人参皂苷 R-1 能够直接作用于色素上皮衍生因子基因启动子,它能够显著增加 PEDF 的转录、蛋白表达和分泌。同时人参皂苷 R-1 还可以通过 ER β 调节 PEDF,并抑制肿瘤内皮细胞的管状结构形成^[55-56]。

4 结语

癌细胞具有诱导血小板聚集的能力,血小板聚集与肿瘤的生长和转移关系密切,肿瘤细胞诱导的血小板聚集为肿瘤细胞在血管中的存活和远处转移提供帮助。覆盖有血小板的肿瘤细胞栓具有逃避宿主免疫监视的能力,并保护肿瘤细胞免受 TNF- α 诱

导的细胞毒性,免受血管中高血流剪切力的损伤;肿瘤细胞与血小板形成的血栓还可堵塞毛细血管,促进肿瘤细胞与血管内皮细胞黏附从而进一步完成肿瘤的侵袭和新部位的转移;同时,激活的血小板可释放生长因子促进肿瘤新生血管形成。因此,抗血小板聚集在抑制肿瘤血行转移中具有有重要意义。

阿司匹林可以抑制血小板活化和血栓形成,但其是一把“双刃剑”,阿司匹林通过抑制环氧化酶,不但可以抑制血小板活化和血栓形成;同时还可以抑制结肠息肉及肿瘤的发生、发展。但是同时也容易损伤消化道黏膜,严重时可能致患者形成消化道溃疡或出现消化道出血,更甚则可能致患者死亡。对使用阿司匹林(隔日服 100 mg)16 年的患者进行随访回顾发现他们更容易出现消化道出血和消化性溃疡等不良反应^[57]。因此寻找一种新型的能够抑制血小板活性并预防结肠直肠癌却不损伤消化道黏膜的替代品就显得尤为重要。

中医认为恶性肿瘤患者常存在血瘀状态,行气活血、破血消癥法是治疗恶性肿瘤的常见且重要的方法之一。而丹参、三七自古以来均是临床实践中常用的活血化瘀药物之一。有研究报道三七粉与阿司匹林对血小板聚集率检测结果显示:三七粉的有效率为 80%,而对照组应用小剂量阿司匹林的有效率为 60%,三七粉对血小板聚集率下降有明显的影响^[58]。Tan II A 能够下调人肠癌细胞 COX-2 的表达,同时有抗血栓的作用。在长期的临床观察中发现二者对消化道黏膜的损伤相对较小,但是对于是否能用丹参酮 IIA 联合三七总苷预防结肠直肠癌的发生、甚至是二级预防,以及两者联合的剂量比将是本团队下阶段研究的重点。虽然化学预防结肠直肠癌正逐渐成为研究的热点并已取得一定的研究进展,但由于各种原因,目前尚未广泛应用于临床,因此也需要更多的研究来证实。

参考文献:

[1] BRAY F. Global cancer transitions according to the human development index(2008–2030)[J]. a population-based study Lancet Oncol, 2012,13(18):790–801.

[2] 陈楠,李明,顾晋.阿司匹林在结肠直肠癌防治中的意义[J].中华结肠直肠疾病电子杂志,2014,3(3):167–171.

[3] SIEGEL R, NAISHADHAM D, JEMAL A. Cancer statistics, 2013 [J]. CA Cancer J Clin,2013,63(1):11–30.

[4] 赖少清,鞠凤环,王贵齐,等.2004–2008 年 704 例大肠癌临床流行特征[J].中国肿瘤,2010,19(2):111–113.

[5] 李子英,夏忠胜.结肠直肠癌的化学预防研究进展[J].新医学,2014,45(7):421–425.

[6] FEARON E R, VOGELSTEIN B. A genetic model for colorectal tumorigenesis[J]. Cell, 1990,61(5):759–767.

[7] 张百红,岳红云.抗凝剂的抗肿瘤作用机制[J].西北国防医学杂志,2015,36(3):181–182.

[8] 中华人民共和国卫生部.WS/T404.2–2012 中华人民共和国卫生行业标准:临床常用生化检验项目参考区间第 2 部分:血清总蛋白、白蛋白[M].北京:中国标准出版社,2012.

[9] 吕礼应,杨九华,刘万利,等.常规化学参考区间行业标准(WST404.1–2012、WS/T404.1–2012)的临床适用性验证[J].中华检验医学杂志,2014,37(12):951–953.

[10] MCCOWAN C, MUNRO A J, DONNAN P T, et al. Use of aspirin post-diagnosis in a cohort of patients with colorectal cancer and its association with all cause and colorectal cancer specific mortality[J]. European Journal of Cancer, 2012,19(10): 1016–1024.

[11] GIARDIELLO F M, HAMILTON S R, KRUSH A J, et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis [J]. N Engl Med, 1993,328(18): 1313–1316.

[12] WALKER A J, GRAINGE M J, CARD T R. Aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drug use and colorectal cancer survival: a cohort study [J]. British Journal of Cancer, 2012, 107(9):1602–1607.

[13] MCCOWAN C, MUNRO A J, DONNAN P T, et al. Use of aspirin post-diagnosis in a cohort of patients with colorectal cancer and its association with all cause and colorectal cancer specific mortality [J]. European Journal of Cancer, 2013, 49(9): 2273.

[14] RSTIVO A. Aspirin as a neoadjuvant agent during preoperative chemoradiation for rectal cancer[J]. British Journal of Cancer, 2015, 113(8): 1133–1139.

[15] KEMPER K, PRASETYANTI P R, DE LAU W, et al. Monoclonal antibodies against Lgr5 identify human colorectal cancer stem cells[J]. Stem Cells, 2012, 30(11):2378–2386.

[16] DALERBA P, CHO R W, CLARKE M F. Cancer stem cells: models and concepts[J]. Annu Rev Med, 2007, 58: 267–284.

[17] 马慧,任正刚.肿瘤干细胞相关机制及靶向肿瘤干细胞治疗研究进展[J].实用肿瘤杂志,2013,28(1):89–94.

[18] FENG H L, LIU Y Q, YANG L J, et al. Expression of CD133 correlates with differentiation of human colon cancer cells[J]. Cancer Biology & therapy, 2010, 9(3):216–223.

[19] XU Y H, ZHANG GB, WANG J M, et al. B7-h3 and cd133 expression in non-small cell lung cancer and correlation with clinicopathologic factors and prognosis[J]. Saudi Med J, 2010, 31(9):980–986.

[20] LAN X, WU YZ, WANG Y, et al. CD133 silencing inhibits stemness properties and enhances chemoradiosensitivity in CD133 positive liver cancer stem cell [J]. Int J Mol Med, 2013,31(2):315–324.

[21] CHEN S, SONG X, CHEN Z, et al. CD133 expression and the prognosis of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2013,8(2):56380.

- [22] ZHANG N H, LI J, LI Y, et al. Co-expression of CXCR4 and CD133 proteins is associated with poor prognosis in stage II-III colon cancer patients[J]. *Exp Ther Med*, 2012, 3:973-982.
- [23] 陈小燕,廖永美,刘胜远,等.阿司匹林对 HT-29、SW480 结肠癌细胞株 CD133 表达的影响[J].*世界华人消化杂志*,2013,21(1):13-18.
- [24] SAKOGUCHI-OKADA N, TAKAHASHI-YANAGA F, FUKADA K, et al. Celecoxib inhibits the expression of survivin via the suppression of promoter activity in human colon cancer cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2007, 73(9): 1318-1329.
- [25] 徐 阳.VEGF-C、VEGF-D 和 VEGFR-3 在结直肠癌组织中的表达及临床意义[J].*中国老年学杂志*,2013,33(18):4432-4433.
- [26] 徐 阳.VEGF-C、VEGF-D 和 VEGFR-3 在结直肠癌组织中的表达及临床意义[J].*中国老年学杂志*,2013,33(18):4432-4433.
- [27] HWANG I, KIM J, JEONG S. β -Catenin and peroxisome proliferator-activated receptor- δ coordinate dynamic chromatin loops for the transcription of vascular endothelial growth factor A gene in colon cancer cells[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(49): 41364-41373.
- [28] EASWARAN V, LEE S H, INGE L, et al. beta-Catenin regulates vascular endothelial growth factor expression in colon cancer[J]. *Cancer Research*, 2003, 63(12): 3145-3153.
- [29] 周元昆.阿司匹林对人结肠癌细胞株 SW480、HT29 中 β -catenin 及 VEGF 表达的影响[D].遵义:遵义医学院,2012.
- [30] 周元昆,赵 逵,金 海,等.阿司匹林对人结肠癌细胞株 SW480、HT29 中 VEGF、 β -catenin 表达的影响[J].*肿瘤防治研究*,2015,42(7):671-675.
- [31] VOSOOGHI M, AMINI M. The discovery and development of cyclooxygenase-2 inhibitors as potential anticancer therapies. *Expert Opin Drug Discov*, 2014, 9(3):255-267.
- [32] CROSHCH S, MAIER T J, SCHIFFMANN S, et al. Cyclooxygenase-2 (COX-2)-independent anticarcinogenic effects of selective COX-2 inhibitors [J]. *Natl Cancer Inst*, 2006, 98(11): 736-747.
- [33] NUVOLI B, GALATI R. Cyclooxygenase-2, epidermal growth factor receptor, and aromatase signaling in inflammation and mesothelioma[J]. *Mol Cancer Ther*, 2013,12(6):844-852.
- [34] SANO H, KAWAHITO Y, WILD R L, et al. Expression of cyclooxygenase -1 and -2 in human colorectal cancer[J]. *Cancer Research*,1995,55(9):3785-3789.
- [35] VANE J R, BAKHLE Y S, BOTTING R M. Cyclooxygenases 1 and 2[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1998,38:97-120.
- [36] 李鸿立,巴 一.除了镇痛之外-COX-2 抑制剂与肿瘤[J].*肿瘤代谢与营养电子杂志*,2014,1(1):10-14.
- [37] CIANCHI F, CORTESINI C, BECHI P, et al. Upregulation of cyclooxygenase 2 gene expression correlates with tumor angiogenesis in human colorectal cancer [J]. *Gastroenterology*, 2001, 121(6):1339-1347.
- [38] 吴隽松,刘 建.阿司匹林对人结肠癌耐药细胞株 Caco-2 增殖和凋亡的影响[J].*中国老年保健医学*,2014,12(6):32-34.
- [39] 陈小燕.阿司匹林对人结肠癌细胞株 Caco-2 的抑制作用以及对 L-gr5 表达的影响[D]. 遵义:遵义医学院,2013.
- [40] 艾志龙,陆维祺,邵叶波,等.阿司匹林对结肠癌细胞凋亡及环加氧酶-2 基因表达的影响[J].*中国临床医学*,2004,11(5):770-772.
- [41] 李景南,李 潇,钱家鸣,等.K-ras 基因突变通过调节 E-catenin/p120 蛋白复合体形成和 RhoA 蛋白活性对结肠癌细胞株 Caco-2 转移的影响[J].*中国医学科学院学报* 2010,32(1):46-50.
- [42] 闫 俊,冯 娟,杨 雪,等.丹参酮 II A 的药理作用及疾病治疗的最新进展[J].*实用药物及临床*,2015,18(8):972-977.
- [43] 刘 宣,王 炎,李丹光,等.丹参酮 II A 对 COX-2 途径激活 Wnt/ β catenin 信号途径介导的人肠癌细胞 VEGF 表达的调控作用 [J].*中华中医药杂志(原中国医药学报)*,2013,28(1):108-112.
- [44] ZHOU L H, HU Q, SUI H, et al. Tanshinone II-a inhibits angiogenesis through down regulation of COX-2 in human colorectal cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012,13 (9):4453-4458.
- [45] 周丽红,王 炎,范忠泽,等.丹参酮 II A 调节 COX-2 对人结肠癌 HCT-116 细胞 VEGF 表达的影响[J].*世界华人消化杂志*,2011,19(15):1561-1567.
- [46] 杨 杰,李 婕,蒋树龙.丹参酮 II A 抗肿瘤作用研究机制进展[J].*中国中医药信息杂志*,2015,22(7):128-130.
- [47] SHAN Y F. Inhibitory effects of tanshinone ii-a on invasion and metastasis of human colon carcinoma cell[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2009, 30(11):1537-1542.
- [48] SHAN Y F, SHEN X, XIE Y K, et al. Inhibitory effects of tanshinone II-A on invasion and metastasis of human colon carcinoma cells[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2009,30(11):1537-1542.
- [49] SU C C, LIN Y H. Tanshinone IIA down-regulates the protein expression of erbB-2 and upregulates tnf-a in colon cancer cells in vitro and in vivo[J]. *Int Mol Med*, 2008,22:847-851.
- [50] 杨晶晶,刘 英,王承潇,等.三七皂苷 R1 的现代研究进展[J].*中国医院药学杂志*,2015,35(5):463-467.
- [51] WANG C Z, XIE J T, FISHBEIN A, et al. Antiproliferative Effects of Different Plant Parts of Panax notoginseng on SW480 Human Colorectal Cancer Cells [J]. *Phytotherapy Research*, 2009, 23(1):6-13.
- [52] 陈重华,粟晓黎,张俊霞,等.三七皂苷 R1、人参皂苷 Rg1 对微循环及凝血作用的影响[J].*华西医科大学报*,2002,33(4):550-552.
- [53] 苏 华,何 飞,邱宏聪,等.三七皂苷 R1 在抗凝血酶参与下对体外凝血酶活性的影响[J].*中国输血杂志*,2013,26(2):191-194.
- [54] SUN K, WANG C S, GUO J, et al. Protective effects of ginsenoside Rb1 and notoginsenoside R1 on Lipopolysaccharide-induced microcirculatory disturbance in rat mesentery[J]. *Life Sciences*,2007,81(6):509-518.
- [55] LEUNG K W, CHENG L W, PAN Y L, et al. Ginsenoside Rb1 inhibit tube-like structure formation of endothelial cells by regulating pigment epithelium-derived factor through the oestrogen β receptor [J]. *British Journal of Pharmacology*, 2007, 152(2):207-215.
- [56] Papapetropoulos A. A ginseng-derived oestrogen receptor β (ER β) agonist, Rb1 ginsenoside, attenuates capillary morphogenesis [J]. *British Journal of Pharmacology*, 2007,152(2):172-174.
- [57] 许 颖,谢鹏雁,王化虹,等.阿司匹林对结直肠癌的预防作用[J].*中国医刊*,2015,50(2):31-35.
- [58] 钱婷婷,郭一迪,何 芳.三七粉与阿司匹林对血小板聚集率检测结果的影响[J].*中药药理与临床*,2015,31(2):184-185.