

结直肠癌发病机制及中西医治疗研究进展*

李 瑞^{1,2}, 袁 宇^{1,2}, 蔡 挺^{2**}

(1. 天津中医药大学中药学院 天津 301617; 2. 中国科学院大学宁波华美医院 宁波 315010)

摘 要:结直肠癌(Colorectal cancer, CRC)作为一种常见癌症,在世界范围内都是导致患者死亡的重要原因之一,然而,其发病的分子机制仍很不清楚。尽管对CRC发病机理的研究逐渐深入并提供增强的筛查策略,但由于早期CRC的症状并不明显,难以诊断,使得许多患者错过最佳手术治疗的机会,因此目前患病率仍在上升。目前多数研究表明,CRC早期发病主要原因是由于机体所处环境、膳食、遗传和存在患者体内的其他因素等所作用造成。对于CRC的治疗大多是手术结合化疗药物进行治疗。在此,本文就CRC主要发病机制与临床中主要的治疗方法,包括筛查方法、药物靶向治疗、手术与放化疗的结合、中医药在CRC治疗中的应用等方面进行简要综述,旨在为临床对该类疾病的针对性防治及相关病理机理的阐明提供最新的见解。

关键词:结直肠癌 病理机制 临床治疗 中医药 研究进展

doi: 10.11842/wst.20210702012 中图分类号: R259 文献标识码: A

癌症是全球死亡率排行第二的主要疾病,而结直肠癌(Colorectal cancer, CRC)是第三大最为常见的癌症种类^[1]。CRC是一种具有多种致病机制的异质性疾病,涉及体细胞突变、基因融合、遗传不稳定性及表观遗传学改变^[2-4]。大约70%的散发性CRC是从腺瘤性息肉发展而来的,而25%-30%是通过无柄锯齿状病变引起的^[5]。CRC的发病机制非常复杂多样,并由多种危险因素引起,包括环境和饮食因素、个人习惯、家族性和遗传性等^[6]。目前手术切除是CRC治疗的主要手段,即使将切除术与现代辅助性全身疗法结合使用,也仅能治愈20%的患者^[7]。每年有超过185万例病例和850 000例死亡,在新的CRC诊断中,20%的患者出现转移性疾病,另外25%出现局部疾病的患者之后会发生转移^[8]。对于转移性疾病的患者来说,治疗选择很少。化疗是常规推荐的治疗方法,但只有有限的靶向肿瘤的治疗药物被应用于临床,如表皮生长因子受体抑制剂、血管内皮生长因子抑制剂,而且药物

仅适用于具有特定突变特征的患者^[9]。为了更好的阐明CRC的发病机制以及好的治疗手段,本文重点介绍CRC的主要筛查方法、CRC进展中所涉及到的通路、临床上CRC主要的治疗方法以及中医药在CRC治疗中的研究进展。

1 结直肠癌的筛查

1.1 结肠镜检

结肠镜检是目前CRC最常见的早期筛查方式,高灵敏度,可显示整个结肠^[10],不仅可以检测早期癌症,还可以检测和清除息肉,并为CRC的发病率和死亡率提供长期保护^[11]。一项对6项观察性研究的系统评价显示,总体CRC发生率降低了69%,CRC死亡率降低了68%,这些均与结肠镜筛查有关^[12]。但是存在一定的局限性,例如:有创、不愉快的肠准备工作、需要特殊的设施和镇静剂、需要麻醉、患者依从性低、肠穿孔或出血等风险^[13-15]。

收稿日期:2021-07-02

修回日期:2021-12-12

* 浙江省自然科学基金一般项目(LY19H160011):Sirt7介导的自噬和凋亡对人结肠癌细胞生物学功能影响及机制研究,负责人:蔡挺;中国科学院大学宁波生命与健康产业研究院合作项目(2020YJY0224):口服难吸收中药的药效物质及作用机制技术平台的建立,负责人:李遇伯

** 通讯作者:蔡挺,教授,博士研究生导师,中国科学院大学宁波华美医院主任医师,主要研究方向:重大疾病和常见病原微生物的流行病学、耐药机制及临床治疗。

乙状结肠镜检查与结肠镜检有一定的差异和相似性,两者区别在于乙状结肠镜仅检查结肠远端一半,不需要镇静,并且在检查当天灌肠就已经包括在准备工作之中^[10]。该方法对CRC结肠部分检测的敏感性相对较高,但其对晚期体内腺瘤的灵敏度约为70%。乙状结肠镜检查的临床病例分析对照研究结果表明,远端结肠CRC的死亡率降低了60%,由于对远端结肠缺乏筛查,所以目前指南主要建议联合高敏粪便潜血试验使用^[16-17]。

1.2 粪便潜血试验(Fecal occult blood test, FOBT)

FOBT是结直肠癌筛查的一项重要试验,它包括愈创木脂潜血试验(Guaiac-based fecal occult blood test, gFOBT)和粪便免疫学试验(Fecal immunochemical test, FIT)^[18]。随机研究表明,FOBT筛查可以降低CRC的死亡率18-33%^[19]。gFOBT利用完整或游离血红蛋白的假过氧化物酶活性,基于过氧化氢氧化愈创木脂,并与粪便中的任何过氧化物酶反应,但这种反应不是人类血液中特有的,与含有过氧化物酶的食物、药物和化学物质均可发生反应^[20]。FIT检测完整血红蛋白及其早期降解产物的珠蛋白部分来发挥筛查的作用^[21-22]。研究表明,在检测任何类型的结直肠肿瘤方面,FIT的灵敏度和特异性明显优于gFOBT^[23-24]。

1.3 多靶点粪便DNA(Multi-target stool DNA, mt-sDNA)

mt-sDNA测试于2014年被美国食品和药物管理局批准,用于筛查≥50岁的CRC中等风险个体^[25]。在一项对近10,000名平均患病风险在50岁及以上的可评估参与者的研究中发现,mt-sDNA测试对CRC的敏感度为92%,对非进展期腺瘤(Non-advanced adenoma, NAA)或结肠镜检查阴性的参与者的特异度为87%,而对晚期癌前病变的敏感度为42%^[26]。mt-sDNA检测、gFOBT和FIT是目前指南认可的非侵入性CRC筛查方法,与每年建议进行一次检查的gFOBT和FIT相比,mt-sDNA检测建议每三年进行一次^[27]。在最近的两项建模研究中,发现每10年进行一次FIT和结肠镜检查比每3年进行mt-sDNA测试更有效且成本更低^[28-29]。

1.4 计算机断层扫描结肠成像(Computed tomography colonography, CTC)

CTC将CT扫描与基于能够可视化整个结直肠的

2D和3D可视化模式的图像重建相结合^[30]。在CRC筛查研究中,CTC确定直径≥10 mm的结直肠息肉和癌症几乎与标准的光学结肠镜检查(Optical colonoscopy, OC)一样^[31],但相对于OC的潜在优势包括手术时间短,无镇静要求或之后需要伴侣,以及手术并发症的风险较低^[32,33]。临床上研究表明,CRC筛查的检出率>90%,息肉≥10 mm的检出率>90%,息肉≥6 mm的检出率为78%^[34]。CTC的危害包括辐射暴露和结肠外发现,在检测小息肉(≤5mm)方面不如OC准确^[13,34]。

2 对CRC发病分子机制的认识

2.1 Wnt/β-catenin 通路

Wnt信号通路是一条发现较早且不断研究演变的经典通路,参与机体胚胎发育和组织内部稳态平衡的多个发育事件,包括细胞增殖、干细胞自我功能更新和细胞分化等^[35]。经典的Wnt途径可导致β-catenin的积聚,在细胞核中会和T细胞因子以及淋巴增强结合因子产生结合。除此之外,β-catenin还与辅活化因子p300和Creb结合蛋白有关^[36-38]。Wnt途径调节大肠腺瘤性息肉病突变的成分在>80%的大肠癌中被发现,出现在疾病发展的早期,并被认为是启动了结直肠上皮的恶性转化^[39]。Wnt信号直接调控多种基因的转录,例如Oct4、Sox2和Klf4可诱导多能性,c-MYC、TCF和CyclinD1促进细胞生长和增殖^[36]。Wnt信号通路对肠道干细胞稳态的持续自我增殖、更新和分化过程十分关键^[40]。此外,Wnt信号还与CRC的侵袭和转移、化疗耐药有关,通过诱导相应的上皮-间充质转化以及其相关转录因子表达,在促进上皮-间充质转化中发挥不可或缺的作用^[41,42]。

2.2 血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)通路

血管生成是新血管形成的过程,涉及肿瘤的发生、发展和转移,涉及VEGF等多种因素^[43]。VEGF主要通过自分泌信号传导机制直接对多种癌细胞产生影响^[44]。有研究表明在CRC中,VEGF水平和VEGFR活性增强并且与不良预后相关^[45]。在结肠粘膜中检测VEGF的表达,对比发现在健康肠粘膜中其表达正常,而良性腺瘤中表达有着明显上调,并且随着进一步恶化,其含量会逐渐增加,肿瘤内肿瘤细胞具有最高的VEGF表达^[46]。在结肠癌中,在血清饥饿的情况下,ERK途径的激活在VEGF的上调中起着重要作用^[47]。

异常 HIF-1 α 、KRAS、TP53 以及 COX-2 表达调节 VEGF-VEGFR 活性改变,从而促进癌症生长和迁移^[44,48]。

2.3 法尼醇 X 受体(Farnesoid X receptor, FXR)信号传导

肠道胆汁酸(Bile acids, BAs)水平升高是 CRC 的危险因素^[49]。异常高水平的 BA 会触发结肠粘膜同时产生有害作用,如 DNA 氧化损伤,炎症和过度增殖,从而在启动后阶段极大地促进 CRC 进展^[50]。FXR 在体外和体内对几种类型的癌症表现出关键的抗癌功能^[51],除了调节代谢紊乱外,在肠道肿瘤发生方面也发挥着作用^[52]。FXR 是 BA 动态平衡的主要调节器,控制着整个肠-肝轴的合成、外排、内流和排毒,有效减缓 CRC 的进展^[53]。有研究表明全身 FXR 的丧失会增强自发性 CRC 的进展,并且肥胖诱导的 BA 失衡通过抑制 Apcmin/+小鼠中的肠 FXR 来促进肠干细胞增殖^[54]。FXR 敲低导致慢性结肠炎小鼠肠道肿瘤发生是通过促进 Wnt 信号传导导致早期死亡和增加的肿瘤进展^[55]。此外,FXR 还通过 JAK2/STAT3 信号传导,在结肠直肠癌中诱导肿瘤形成^[56]。

2.4 核因子- κ B(Nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号通路

NF- κ B 是在肿瘤中频繁表达的关键炎性转录因子,大量研究调查了实体瘤中 NF- κ B 表达与预后的相关性^[57]。NF- κ B 信号通路的过度激活与 CRC 的细胞增殖、凋亡、血管生成、炎症、转移和耐药密切相关^[58]。通过外界刺激(微生物、致癌因子、放化疗等),细胞表面可被刺激的受体包括 Toll 样受体、T/B 细胞受体和肿瘤坏死因子受体,它们与其特定配体相互作用,导致 I κ B 激酶复合体发生上调,NF- κ B 的激活是由泛素-蛋白酶体途径对发生磷酸化的 I κ B 进行降解,从而在免疫反应、细胞存活、细胞死亡和炎症中都起着关键作用^[58-59]。例如,布比卡因可以抑制 CRC 细胞中由 TLR4 受体与配体结合导致的 IKK 磷酸化、I κ B 磷酸化和 NF- κ B 表达,从而抑制 SW480 细胞增殖^[60]。此外,NF- κ B 和其他紧密相连的信号通路共同发挥作用,例如人结肠癌干细胞能够在体内促进肿瘤的形成和转移,参与这一过程的信号通路包括 IL-6/STAT3、AMPK/MTOR 和 NF- κ B^[61-62];增强的 NF- κ B 活性同时也大大促进 Wnt 的激活,获得肿瘤启动能力,这与激发非干细胞的去分化能力有关^[63]。

3 临床对 CRC 的治疗

3.1 手术切除及放化疗

手术治疗是根据肿瘤的位置、分期等因素综合性选择效果最确切的局部治疗方法,分为传统开放手术(Traditional open surgery, OS)、腹腔镜辅助手术(Laparoscopic-assisted surgery, LAS)、机器人手术等^[64]。Kitano 指出,与 OS 相比,LAS 是结肠癌的标准治疗方法,住院时间更短,恢复更快,且疼痛减轻,不会对老人增加有害影响^[65,66]。然而,先前的一些研究表明,与 CRC 的 OS 相比,LAS 需要更长的手术时间,当涉及大型和重度肿瘤时,由于缺乏触觉反馈和足够的暴露,LAS 在解剖时变得麻烦^[67]。腹腔镜手术最适合结肠癌和上直肠癌,而机器人手术最适用于中低位直肠癌(特别是骨盆狭窄的男性和 BMI 高的患者),极大地促进了微创入路,并且在大多数情况下,允许保留骨盆自主神经^[68]。

3.2 放疗与化疗

CRC 在手术后,还是会存在复发的风险,放化疗用于手术前被称为新辅助疗法,用于手术之后被称为辅助放化疗。目前临床上常用的药物有氟尿嘧啶、奥沙利铂、卡培他滨、伊立替康等^[69]。Ⅲ期恶性结肠癌患者手术后一般具有 15%-50% 再次发生的风险,含有氟尿嘧啶(卡培他滨等)肠癌药物的术后化疗方案不仅能够有效减少 17% 的患者复发结直肠癌的风险,还可增加肠癌患者总体生存率,一些临床研究也成功发现增加奥沙利铂的剂量能够有效提高Ⅲ期恶性结肠癌患者的总体生存期^[70]。但放、化疗不可避免会存在不良反应包括口腔溃疡、胃肠道反应、骨髓抑制、药物性肝炎等^[71]。随着对疾病的深入研究,目前临床上也出现了化疗联合靶点的靶向治疗方法,例如血管生成抑制剂,EGFR 靶向治疗,BRAF 突变靶向治疗等方法^[72],具有靶向性、专一性、特异性和非细胞毒性的显著特点。

3.3 免疫治疗

免疫疗法已迅速成为多种类型实体癌(包括一部分 CRC)的主要治疗方式。研究发现,肿瘤免疫逃避参与肿瘤的发生、发展、转移和复发,在临床试验中展示出较好疗效及耐受^[73]。CRC 的免疫治疗从特异性主动免疫、非特异性主动免疫和被动免疫三方面进行^[74]。在 CRC 中,免疫检查点疗法于 2017 年获得监管部门的批准,用于治疗失配修复缺陷(Defective mismatch

repair, dMMR) 或微卫星不稳定性高水平 (Microsatellite instability-high, dMMR-MSI-H) 的严重突变的肿瘤^[75]。最常见的免疫检查点有细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4、程序性死亡受体 1 及其配体 PD-L1, 通过调控早、后期的 T 细胞增殖影响白细胞介素 2、肿瘤坏死因子和干扰素 γ 等细胞因子的产生^[76]。

4 中医药对 CRC 的治疗

4.1 中药抗 CRC 作用机制

中医学者普遍认为 CRC 主要是由于内因外因共同作用引起的, 发病主要是因为饮食不当, 逐渐形成久亏易消瘦的长久泻, 导致脾不健运、湿热蕴毒下迫大肠^[77-78]。直肠癌属“脏毒”“便血”范畴, 由脾肾功能不足, 久泻久痢, 湿热蕴结, 气血流通不畅, 下注浸淫肠道, 湿毒凝结瘀滞所致, 故以健脾和胃、扶正理气、清热利湿为主要治疗方向^[79,80]。

4.1.1 虚症与 CRC 的关系

中医学认为, 脾为后天之本、气血生化之源, 运化水谷、抗邪, 若脾气旺盛则不易受外邪的侵袭^[81]。《金匱要略》强调“脾旺则四季不受邪”, 脾能够控制免疫细胞的分化、成熟, 脾虚则形成免疫抑制微环境^[82]。肿瘤微环境的异常会对细胞代谢产生影响, 具有对肿瘤细胞的筛选作用, 进而提高肿瘤恶性程度, 促进肿瘤转移^[83-84]。脾虚则宗气不足, 不能贯心脉以行呼吸, 使人体处于慢性缺氧状态, 会直接造成人体红细胞膜上的蛋白 B 区在细胞分子水平上的非正常变化, 不能进行阴离子间的互相交换, 造成氧气缺乏, 供应不足的状态^[85]。脾虚还可导致慢性、低度炎症诱导 HIF-1 α 等因子释放, 促进瓦博格效应的生成^[86]。此外, 脾虚与肠道菌群调节免疫有关, 有益菌双歧杆菌增多, 则正气旺, 能够激活免疫反应, 诱导杀伤性 T 细胞发挥抗肿瘤效应^[87]。健脾中药可调控肿瘤微环境, 对 CRC 治疗具有重要意义。

4.1.2 血瘀与 CRC 的关系

癌症恶病质患者多处于带瘤生存状态, 癌瘤总因气滞血瘀、痰阻毒聚而成, 可导致局部气血经络不通, 这与炎症反应作用于人体局部造成的病理变化相似^[88]。瘀血是进入人体血液中的离经之血无法及时地将其排除或迅速使其消散, 滞留在体内; 或体内血液因运行不畅、停滞、积存于经脉或其他脏腑而形成的一种病理性产物, 又被称为“恶血”“留血”“坏血”“败

血”等, 与疾病发生、发展相关^[89]。肖雪等人发现临床生化指标中白细胞、C 反应蛋白、白介素 (IL-1、IL-6、IL-8 等)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 等在血瘀证中具有显著差异, 结合代谢组学发现血瘀证所涉及到能量代谢、氧化应激、炎症反应等多个关键通路, 说明炎症反应与氧化应激在血瘀证中起着较为重要的作用^[90]。此外, 肿瘤转移与血瘀证有密切关系^[91]。因此活血化瘀药在治疗 CRC 中使用十分重要。

4.2 中药治疗在 CRC 的临床应用

癌症作为全球发生率和死亡率极高的疾病, 对人类健康造成了严重威胁。目前对于癌症的治疗多为手术切除结合放化疗辅助治疗, 但放、化疗药物在杀死肿瘤细胞的同时也可能对正常细胞造成损伤^[92]。中医学对肿瘤的诊治由来已久, 中医药有效地减少了放、化疗导致的各种副作用、增强机体体质、提高生活质量、改善临床症状、延长生存周期等^[93]。一些中药衍生的化合物具有抗癌特性, 可抑制人类癌症的发生、扩散、血管生成和转移, 如白藜芦醇、姜黄素和小檗碱都已在许多临床试验中评估过, 可用于治疗多种类型的癌症^[94]。

4.2.1 诱导癌细胞凋亡、抑制癌细胞增殖

细胞凋亡是癌症进展期间的多个步骤中非常重要的肿瘤抑制机制, 还是有效的治疗效应机制^[95]。Li 等^[96]实验发现, 补骨脂中分离的补骨脂乙素 (Corylifolinin) 能够抑制 CRC 细胞中的 AKT/GSK-3 β / β -catenin 途径, 抑制肿瘤细胞增殖并诱导其凋亡。Park 等^[97]发现肉桂的抗癌活性可能通过蛋白酶体降解和转录抑制下调 cyclin D1 来抑制肿瘤细胞增殖, 并可能通过活性氧 (ROS) 依赖性 NF- κ B 和 ATF3 激活诱导肿瘤细胞凋亡从而发挥作用。此外, 雷公藤红素有效地调节 HSF1 的活性表达, 通过增强 LKB1 的转录进一步激活 AMPK α 和 YAP 表达, 并通过泛素-蛋白酶体途径提高对 β -catenin 的降解, 在体外和体内抑制 CRC 细胞的增殖^[98]。钟宇等^[99]研究结果进一步证实了中药的抗癌作用, 异丁酰紫草素能够显著地诱导多种人结肠癌细胞的凋亡, 且抑制增殖的作用与药物作用的时间、浓度呈一定的相关性, 另一方面, 异丁酰紫草素还可以抑制 PI3K/Akt/m-TOR 信号通路, 从而使细胞生长周期发生改变。

4.2.2 调节肿瘤微环境

免疫系统通过首先破坏转化的肠细胞来消除转

化的肠细胞,雕刻它们并选择不再被识别并且对免疫效应物不敏感的变体,最终诱导其在肿瘤的微环境内部呈现免疫抑制的状态,能够促进免疫逃逸和肿瘤生长^[100]。越来越多的证据表明,肿瘤微环境(Tumor microenvironment, TME),包括巨噬细胞、中性粒细胞和成纤维细胞,在CRC的发展和进展中起着重要作用^[101]。Buhrmann C等^[102]研究显示,白藜芦醇/Sirt1信号传导的多个分子靶点可以抑制促炎性多细胞TME中CRC肿瘤细胞的增殖和侵袭。中药抗癌方法可以从多个环节中有效地调控CRC的微环境,如腾龙补中汤不但可以有效地提高人体CRC的免疫细胞CD4⁺、CD8⁺T细胞的数量,而且对巨噬细胞产生抑制的效果,通过这些途径对CRC发挥了治疗作用^[103]。藤龙补中汤的主要作用在于可以有效改善晚期恶性CRC病人的自体免疫,其发挥作用与增加机体内细胞亚群数量及Th1细胞分化产生的免疫反应相关,其中涉及到的CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T细胞等^[104]。

4.2.3 抑制肿瘤血管生成

血管生成是维持肿瘤细胞存活和侵袭性的关键事件,血管内皮生长因子A(Vascular endothelial growth factor A, VEGFA)是肿瘤细胞中分泌的一种不可或缺的促血管生成因子,其表达在CRC中经常被上调^[105]。一氧化氮合酶(Nitric oxide synthase, NOS)抑制剂可能通过抑制血管生成途径抑制大肠癌细胞的生长和迁移^[106]。丹参酮II_A不仅大大降低了HIF-1 α 的表达并抑制了人脐静脉内皮细胞中的血管内皮生长因子和碱性成纤维细胞生长因子的分泌,而且还有效地降低了人脐静脉内皮细胞的增殖、血管形成和转移^[107]。齐墩果酸是存在于各种草药中的天然五环三萜酸化合物,通过阻断血管内皮生长因子受体-2(Vascular endothelial growth factor A-2, VEGFR2)的磷酸化介导的肿瘤血管生成的OA依赖性抑制,其导致MEK/ERK/JNK途径的抑制^[108]。Lin等的研究中已经发现,夏枯草具有治疗人结肠癌的疗效,在HT-29裸鼠

中移植瘤血管的生成,其作用机制主要介导STAT3信号的通路,并且它还能够直接下调VEGF-A和VEGF-R-2等的表达^[109]。

4.2.4 中药抗肿瘤联合用药

近年来,中药联合用药在临床上多有应用,既可以联合放化疗增强疗效、提高生活质量,还可以联合手术增强免疫、抗转移复发^[78]。参麦注射液是一种广泛应用于中国癌症联合治疗的中药注射液,它不仅能够有效重塑机体中促进血管生成因子和抗血管生成因子的稳态,还可以促进肿瘤中血管的正常化,从而增强药物输送和抗肿瘤作用^[110]。人参皂苷Rg₃是一种具有抗血管生成作用的中药成分,研究结果表明它不但能够在体内外抑制大肠癌细胞生长、迁移,还能够增强5-氟尿嘧啶和奥沙利铂对体内细胞的毒性^[111]。彭天书等^[78,112]在观察120例结肠癌病人术后时发现,术后除了经过常规化疗外,再次服用天马颗粒剂治疗的病人较其他患者相比不但能够有效地改善其生存质量、降低经过常规化疗后对胃肠道的副作用,还可以有效地降低结肠癌病人的复发和转移、增强机体的免疫能力。

5 总结与展望

CRC作为常见的胃肠道实体瘤,发病率与死亡率位居世界疾病谱前列,因此备受关注。临床上对于CRC的筛查、发病以及治疗的研究越来越多。尽管目前已经采用了手术、放疗、化疗和靶向治疗等方法,对CRC的治疗已经有了一定的进展。但由于早期CRC的临床症状不明显、发病机制复杂、放化疗对人体存在损害等限制因素,所以中药的出现对CRC的治疗带来了新的机遇。中药因为它自身具有多靶点、对症综合治疗、联合多种临床已经应用的化疗药物治疗、有效减轻严重的药物副作用和大幅提高药物治疗作用效果等诸多优点,对于患者健康、正常生存生活质量以及治疗预后来说尤其意义重大。

参考文献

- Malki A, Abu ElRuz R, Gupta I, *et al.* Molecular mechanisms of colon cancer progression and metastasis: Recent insights and advancements. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(1):130.
- Pecci F, Cantini L, Bittoni A, *et al.* Beyond microsatellite instability: Evolving strategies integrating immunotherapy for microsatellite stable colorectal cancer. *Curr Treat Options Oncol*, 2021, 22(8):69.
- Codrich M, Dalla E, Mio C, *et al.* Integrated multi-omics analyses on patient-derived CRC organoids highlight altered molecular pathways in colorectal cancer progression involving PTEN. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1):198.

- 4 Panza A, Castellana S, Biscaglia G, *et al.* Transcriptome and gene fusion analysis of synchronous lesions reveals lncMRPS31P5 as a novel transcript involved in colorectal cancer. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19):7120.
- 5 Shaukat A, Kahi C J, Rex D K, *et al.* ACG Clinical guidelines: Colorectal cancer screening 2021. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116(3): 458–479.
- 6 Thanikachalam K, Khan G. Colorectal cancer and nutrition. *Nutrients*, 2019, 11(1):164.
- 7 Poturnajova M, Furielova T, Balintova S, *et al.* Molecular features and gene expression signature of metastatic colorectal cancer (Review). *Oncol Rep*, 2021, 45(4):10.
- 8 Biller L H, Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: A review. *JAMA*, 2021, 325(7):669–685.
- 9 Andrei P, Battuello P, Grasso G, *et al.* Integrated approaches for precision oncology in colorectal cancer: The more you know, the better. *Semin Cancer Biol*, 2021, 2021:S1044–579X(21)00108–5.
- 10 Simon K. Colorectal cancer development and advances in screening. *Clin Interv Aging*, 2016, 11:967–976.
- 11 Ko C W, Doria-Rose V P, Barrett M J, *et al.* Screening flexible sigmoidoscopy versus colonoscopy for reduction of colorectal cancer mortality. *Int J Colorectal Dis*, 2019, 34(7):1273–1281.
- 12 Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ*, 2014, 348:g2467.
- 13 Levin B, Lieberman D A, McFarland B, *et al.* Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology*, 2008, 134(5):1570–1595.
- 14 Veldhuijzen G, Klaassen N J M, Van Wezel R J A, *et al.* Virtual reality distraction for patients to relieve pain and discomfort during colonoscopy. *Endosc Int Open*, 2020, 8(7):E959–E966.
- 15 Cooper G S, Kou T D, Rex D K. Complications following colonoscopy with anesthesia assistance: a population-based analysis. *JAMA Intern Med*, 2013, 173(7):551–556.
- 16 Lieberman D A, Weiss D G, Bond J H, *et al.* Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer, veterans affairs cooperative study group 380. *N Engl J Med*, 2000, 343(3):162–168.
- 17 Selby J V, Friedman G D, Quesenberry C P, *et al.* A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med*, 1992, 326(10):653–657.
- 18 Li J N, Yuan S Y. Fecal occult blood test in colorectal cancer screening. *J Dig Dis*, 2019, 20(2):62–64.
- 19 Meklin J, Syrjänen K, Eskelinen M. Colorectal cancer screening with traditional and new-generation fecal immunochemical tests: A critical review of fecal occult blood tests. *Anticancer Res*, 2020, 40(2):575–581.
- 20 Meklin J, Syrjänen K, Eskelinen M, *et al.* Fecal occult blood tests in colorectal cancer screening: systematic review and meta-analysis of traditional and new-generation fecal immunochemical Tests. *Anticancer Res*, 2020, 40(7):3591–3604.
- 21 Benton S C, Symonds E, Djedovic N, *et al.* Faecal immunochemical tests for haemoglobin: Analytical challenges and potential solutions. *Clin Chim Acta*, 2021, 517:60–65.
- 22 Catomeris P, Baxter N N, Boss S C, *et al.* Effect of temperature and time on fecal hemoglobin stability in 5 fecal immunochemical test methods and one guaiac method. *Arch Pathol Lab Med*, 2018, 142(1): 75–82.
- 23 Imperiale T F, Gruber R N, Stump T E, *et al.* Performance characteristics of fecal immunochemical tests for colorectal cancer and advanced adenomatous polyps: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2019, 170(5):319–329.
- 24 Shapiro J A, Bobo J K, Church T R, *et al.* A comparison of fecal immunochemical and high-sensitivity guaiac tests for colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(11):1728–1735.
- 25 Imperiale T F, Kisiel J B, Itzkowitz S H, *et al.* Specificity of the multi-target stool DNA test for colorectal cancer screening in average-risk 45–49 year-olds: A cross-sectional study. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2021, 14(4):489–496.
- 26 Imperiale T F, Ransohoff D F, Itzkowitz S H, *et al.* Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*, 2014, 370(14):1287–1297.
- 27 Wolf A M D, Fontham E T H, Church T R, *et al.* Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(4):250–281.
- 28 Naber S K, Knudsen A B, Zauber A G, *et al.* Cost-effectiveness of a multitarget stool DNA test for colorectal cancer screening of medicare beneficiaries. *PLoS One*, 2019, 14(9):e0220234.
- 29 Ladabaum U, Mannalithara A. Comparative effectiveness and cost effectiveness of a multitarget stool DNA test to screen for colorectal neoplasia. *Gastroenterology*, 2016, 151(3):427–439.e6.
- 30 Weinberg D S, Pickhardt P J, Bruining D H, *et al.* Computed tomography colonography vs colonoscopy for colorectal cancer surveillance after surgery. *Gastroenterology*, 2018, 154(4):927–934.e4.
- 31 Neri E, Lefere P, Gryspeerdt S, *et al.* Bowel preparation for CT colonography. *Eur J Radiol*, 2013, 82(8):1137–1143.
- 32 Lin J S, Piper M A, Perdue L A, *et al.* Screening for colorectal cancer: Updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*, 2021, 325(19):1978–1997.
- 33 Johnson C D, Chen M H, Toledano A Y, *et al.* Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med*, 2008, 359(12):1207–1217.
- 34 Pickhardt P J. Missed lesions at CT colonography: lessons learned. *Abdom Imaging*, 2013, 38(1):82–97.
- 35 Deitrick J, Pruitt W M. Wnt/ β catenin-mediated signaling commonly altered in colorectal cancer. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2016, 144:

- 49-68.
- 36 Cheng X F, Xu X M, Chen Dong, *et al.* Therapeutic potential of targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway in colorectal cancer. *Biomed Pharmacother*, 2019, 110:473-481.
 - 37 Zhang Y, Wang S, Kang W, *et al.* CREPT facilitates colorectal cancer growth through inducing Wnt/ β -catenin pathway by enhancing p300-mediated β -catenin acetylation. *Oncogene*, 2018, 37(26):3485-3500.
 - 38 Ono M, Lai K K Y, Wu K, *et al.* Nuclear receptor/wnt beta-catenin interactions are regulated via differential CBP/p300 coactivator usage. *PLoS One*, 2018, 13(7):e0200714.
 - 39 Farooqi A A, de la R M, Djamgoz M B A, *et al.* Overview of the oncogenic signaling pathways in colorectal cancer: Mechanistic insights. *Semin Cancer Biol*, 2019, 58:65-79.
 - 40 Borrelli C, Valenta T, Handler K, *et al.* Differential regulation of β -catenin-mediated transcription via N- and C-terminal co-factors governs identity of murine intestinal epithelial stem cells. *Nat Commun*, 2021, 12(1):1368.
 - 41 Gurzu S, Jung I. Subcellular expression of maspin in colorectal cancer: friend or foe. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(3):366.
 - 42 Jiang S, Li Q, Liu Y, *et al.* Activation of WNT7b autocrine eases metastasis of colorectal cancer via epithelial to mesenchymal transition and predicts poor prognosis. *BMC Cancer*, 2021, 21(1):180.
 - 43 Malki A, ElRuz R A, Gupta I, *et al.* Molecular mechanisms of colon cancer progression and metastasis: Recent insights and advancements. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1):130.
 - 44 Bhattacharya R, Ye X C, Wang R, *et al.* Intracrine VEGF signaling mediates the activity of prosurvival pathways in human colorectal cancer cells. *Cancer Res*, 2016, 76(10):3014-3024.
 - 45 Lopez A, Harada K, Vasilakopoulou M, *et al.* Targeting angiogenesis in colorectal carcinoma. *Drugs*, 2019, 79(1):63-74.
 - 46 Guba M, Seeliger H, Kleespies A, *et al.* Vascular endothelial growth factor in colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*, 2004, 19:510-517.
 - 47 Jung Y D, Nakano K, Liu W, *et al.* Extracellular signal-regulated kinase activation is required for up-regulation of vascular endothelial growth factor by serum starvation in human colon carcinoma cells. *Cancer Res*, 1999, 59(19):4804-4807.
 - 48 Amelio I, Melino G. The p53 family and the hypoxia-inducible factors (HIFs): Determinants of cancer progression. *Trends Biochem Sci*, 2015, 40(8):425-434.
 - 49 Fu T, Coulter S, Yoshihara E, *et al.* FXR regulates intestinal cancer stem cell proliferation. *Cell*, 2019, 176(5):1098-1112.e18.
 - 50 Gadaleta R M, Garcia-I O, Moschetta A. Bile acids and colon cancer: Is FXR the solution of the conundrum?. *Mol Aspects Med*, 2017, 56: 66-74.
 - 51 Yin Y, Wang M, Gu W, *et al.* Intestine-specific FXR agonists as potential therapeutic agents for colorectal cancer. *Biochem Pharmacol*, 2021, 186:114430.
 - 52 Sun L, Cai J, Gonzalez F J. The role of farnesoid X receptor in metabolic diseases, and gastrointestinal and liver cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(5):335-347.
 - 53 Thomas C, Pellicciari R, Pruzanski M, *et al.* Targeting bile-acid signalling for metabolic diseases. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(8): 678-693.
 - 54 Hotta M, Sakatani T, Ishino K, *et al.* Farnesoid X receptor induces cell death and sensitizes to TRAIL-induced inhibition of growth in colorectal cancer cells through the up-regulation of death receptor 5. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 519(4):824-831.
 - 55 Mao J, Chen X, Wang C, *et al.* Effects and mechanism of the bile acid (farnesoid X) receptor on the Wnt/ β -catenin signaling pathway in colon cancer. *Oncol Lett*, 2020, 20(1):337-345.
 - 56 Li S, Xu Z, Guo J, *et al.* Farnesoid X receptor activation induces antitumour activity in colorectal cancer by suppressing JAK2/STAT3 signalling via transactivation of SOCS3 gene. *J Cell Mol Med*, 2020, 24 (24):14549-14560.
 - 57 Wu D, Wu P, Zhao L, *et al.* NF- κ B expression and outcomes in solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(40):e1687.
 - 58 Soleimani A, Rahmani F, Ferns G A, *et al.* Role of the NF- κ B signaling pathway in the pathogenesis of colorectal cancer. *Gene*, 2020, 726:144132.
 - 59 Patel M, Horgan P G, McMillan D C, *et al.* NF- κ B pathways in the development and progression of colorectal cancer. *Transl Res*, 2018, 197:43-56.
 - 60 Liu B, Yan X, Hou Z, *et al.* Impact of Bupivacaine on malignant proliferation, apoptosis and autophagy of human colorectal cancer SW480 cells through regulating NF- κ B signaling path. *Bioengineered*, 2021, 12(1):2723-2733.
 - 61 Chung S S, Wu Y, Okobi Q, *et al.* Proinflammatory cytokines IL-6 and TNF- α increased telomerase activity through NF- κ B/STAT1/STAT3 activation, and withaferin A inhibited the signaling in colorectal cancer cells. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017:5958429.
 - 62 Wu X B, Liu Y, Wang G H, *et al.* Mesenchymal stem cells promote colorectal cancer progression through AMPK/mTOR-mediated NF- κ B activation. *Sci Rep*, 2016, 6:21420.
 - 63 Schwitalla S, Fingerle A A, Cammareri P, *et al.* Intestinal tumorigenesis initiated by dedifferentiation and acquisition of stem-cell-like properties. *Cell*, 2013, 152(1-2):25-38.
 - 64 张宇涛. 结直肠癌的治疗进展. 山西医药杂志, 2020, 49(5): 535-536.
 - 65 Kitano S, Inomata M, Mizusawa J, *et al.* Survival outcomes following laparoscopic versus open D3 dissection for stage II or III colon cancer (JCOG0404): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(4):261-268.
 - 66 Moug S J, McCarthy K, Coode-Bate J, *et al.* Laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer in the older person: A systematic review. *Ann Med Surg (Lond)*, 2015, 4(3):311-318.
 - 67 Zhang X, Wu Q, Gu C, *et al.* Hand-assisted laparoscopic surgery versus conventional open surgery in intraoperative and postoperative

- outcomes for colorectal cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(33):e7794.
- 68 Stănculea O, Eftimie M, Moșteanu I, *et al.* Minimally invasive colorectal surgery- present and future trends. *Chirurgia (Bucur)*, 2019, 114(2):167-173.
 - 69 贺思佳, 黄倩, 李琦. 晚期结直肠癌化疗及靶向治疗进展. 世界临床药物, 2020, 41(11):844-849.
 - 70 The Lancet. Toward better control of colorectal cancer. *Lancet*, 2014, 383(9927):1437.
 - 71 王金太, 石涛, 崔娜, 等. 浅谈肿瘤化疗副作用的临床护理对策. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(S2):307, 309.
 - 72 Piawah S, Venook A P. Targeted therapy for colorectal cancer metastases: A review of current methods of molecularly targeted therapy and the use of tumor biomarkers in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer*, 2019, 125:4139-4147.
 - 73 丁呈圣, 金志明. 结肠癌免疫检查点抑制剂研究进展. 医学研究杂志, 2021, 50(1):8-13.
 - 74 曾家兴, 丁杰, 夏宇, 等. 结直肠癌免疫治疗的研究进展. 中国癌症防治杂志, 2020, 12(6):691-695.
 - 75 Ganesh K, Stadler Z K, Cercek A, *et al.* Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16:361-375.
 - 76 赵菁, 胡涵光, 翁姗姗, 等. 免疫检查点抑制剂在结直肠癌中的研究进展. 实用肿瘤杂志, 2020, 35(6):485-490.
 - 77 范奎, 马胜男, 曹芳. 中医药调节肠道菌群对结直肠癌治疗的临床价值. 中医学报, 2021, 49(3):110-114.
 - 78 周跃, 周燕红, 彭莉. 中药治疗大肠癌的研究进展. 湖北科技学院学报(医学版), 2019, 33(5):457-460.
 - 79 孔宪斌, 杨振毅, 彭莹莹, 等. 基于“虚、毒、瘀”浅谈结直肠癌的病机和治疗. 环球中医药, 2020, 13(12):2081-2084.
 - 80 洪彪. 健脾扶正方联合FOLFOX4化疗治疗脾虚湿热证直肠癌患者的效果. 河南医学研究, 2021, 30(2):317-319.
 - 81 陈彬, 梁芳, 袁旭, 等. 健脾解毒方加减对脾气亏虚证晚期结直肠癌化疗患者肠道菌群及免疫功能的影响. 中医杂志, 2020, 61(5):423-427.
 - 82 靖林林, 孙学刚. 基于肿瘤微环境病机的抗癌策略探讨. 中华中医药杂志, 2017, 32(11):5001-5004.
 - 83 秦承东, 任正刚, 汤钊猷. 缺氧微环境在肿瘤进展中的作用. 肿瘤, 2016, 36(1):96-102.
 - 84 李宝石, 朱超林. 基于“种子-土壤”学说从脾论治抗肿瘤复发转移. 华南国防医学杂志, 2020, 34(8):594-597.
 - 85 杨畔农. 脾气虚证发生机理的实验研究. 中医杂志, 1987(11):53-54.
 - 86 章莹, 王飞, 赵张阳. 中医脾系统复杂性科学机理对癌症康复模式的影响. 中国临床研究, 2015, 28(12):1660-1661.
 - 87 宗方方, 谭俊, 邵雷, 等. 肠道菌群调节免疫反应增强肿瘤治疗效果. 工业微生物, 2016, 46(1):53-56.
 - 88 余茁萃, 吕俊, 蔡昂. 癌症恶病质中医证治探讨. 中国民间疗法, 2020, 28(21):11-13.
 - 89 贾文魁, 刘炳男, 曹玮, 等. 从瘀论治癌因性疲乏. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(6):1152-1155.
 - 90 肖雪, 王乐琪, 谢志茹, 等. 炎症介质:探讨血瘀证生物学基础新思路. 中华中医药杂志, 2021, 36(1):32-36.
 - 91 赵书艺, 尹双双, 王蕊, 等. 活血化瘀药在抗恶性肿瘤转移中的应用探讨. 天津中医药大学学报, 2020, 39(2):231-236.
 - 92 芮莹, 陆云飞, 覃昊, 等. 中药抗肿瘤作用机制研究进展. 广东化工, 2020, 47(24):61-62, 68.
 - 93 尼哈提·帕尔哈提, 邓明飞. 大肠癌的中医研究现状. 光明中医, 2021, 36(1):155-158.
 - 94 Xiang Y, Guo Z, Zhu P, *et al.* Traditional Chinese medicine as a cancer treatment: Modern perspectives of ancient but advanced science. *Cancer Med*, 2019, 8(5):1958-1975.
 - 95 Cao K, Tait S W G. Apoptosis and cancer: Force awakens, Phantom menace, or Both?. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2018, 337:135-152.
 - 96 Li Y, Qin X, Li P, *et al.* Psoralea corylifolia Isobavachalcone isolated from inhibits cell proliferation and induces apoptosis via inhibiting the AKT/GSK-3 β /catenin pathway in colorectal cancer cells. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13:1449-1460.
 - 97 Park G H, Song H M, Park S B, *et al.* Cytotoxic activity of the twigs of Cinnamomum cassia through the suppression of cell proliferation and the induction of apoptosis in human colorectal cancer cells. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1):28.
 - 98 Wang S, Ma K, Zhou C, *et al.* LKB1 and YAP phosphorylation play important roles in Celastrol-induced β -catenin degradation in colorectal cancer. *Ther Adv Med Oncol*, 2019, 11:1758835919843736.
 - 99 钟宇, 郑学宝, 蔡康荣, 等. 异丁酰紫草素通过PI3K/Akt/m-TOR通路靶向抑制结肠癌细胞增殖的研究. 中国中药杂志, 2018, 43(11):2358-2364.
 - 100 Sun X G, Lin X C, Diao J X, *et al.* Pi (Spleen)-deficiency syndrome in tumor microenvironment is the pivotal pathogenesis of colorectal cancer immune escape. *Chin J Integr Med*, 2016, 22(10):789-794.
 - 101 Mizuno R, Kawada K, Sakai Y. Prostaglandin E2/EP signaling in the tumor microenvironment of colorectal cancer. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24):6254.
 - 102 Buhmann C, Shayan P, Brockmueller A, *et al.* Resveratrol suppresses cross-talk between colorectal cancer cells and stromal cells in multicellular tumor microenvironment: A bridge between in vitro and in vivo tumor microenvironment study. *Molecules*, 2020, 25(18):4292.
 - 103 Koi M, Carethers J M. The colorectal cancer immune microenvironment and approach to immunotherapies. *Future Oncol*, 2017, 13(18):1633.
 - 104 胡兵, 李刚, 安红梅, 等. 藤龙补中汤对晚期大肠癌患者Th1型免疫反应作用. 中国中西医结合消化杂志, 2014, 22:434-436, 439.
 - 105 Chen C, Huang Z, Mo X, *et al.* The circular RNA 001971/miR-29c-3p axis modulates colorectal cancer growth, metastasis, and angiogenesis through VEGFA. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1):91.
 - 106 Gao Y, Zhou S, Xu Y, *et al.* Nitric oxide synthase inhibitors 1400W and L-NIO inhibit angiogenesis pathway of colorectal cancer. *Nitric Oxide*, 2019, 83:33-39.

- 107 Zhou L, Sui H, Wang T, *et al.* Tanshinone IIA reduces secretion of pro-angiogenic factors and inhibits angiogenesis in human colorectal cancer. *Oncol Rep*, 2020, 43(4):1159–1168.
- 108 Niu G, Sun L, Pei Y, *et al.* Oleanolic acid inhibits colorectal cancer angiogenesis by blocking the VEGFR2 signaling pathway. *Anticancer Agents Med Chem*, 2018, 18(4):583–590.
- 109 Lin W, Zheng L, Zhuang Q, *et al.* Spica prunellae promotes cancer cell apoptosis, inhibits cell proliferation and tumor angiogenesis in a mouse model of colorectal cancer via suppression of stat3 pathway. *BMC Complement Med Ther*, 2013, 13(1):144.
- 110 Cheng L, Liu W, Zhong C, *et al.* Remodeling the homeostasis of pro- and anti-angiogenic factors by Shenmai injection to normalize tumor vasculature for enhanced cancer chemotherapy. *J Ethnopharmacol*, 2021, 270:113770.
- 111 Tang Y C, Zhang Y, Zhou J, *et al.* Ginsenoside Rg3 targets cancer stem cells and tumor angiogenesis to inhibit colorectal cancer progression in vivo. *Int J Oncol*, 2018, 52(1):127–138.
- 112 彭天书, 谢彪, 聂甜, 等. 天马颗粒剂在抑制结肠癌术后肿瘤复发中的临床效果. *中药药理与临床*, 2016, 32(3):191–193.

Research Progress in the Pathogenesis of Colorectal Cancer and Treatment with Traditional Chinese and Western Medicine

Li Rui^{1,2}, Yuan Yu^{1,2}, Cai Ting²

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, College of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 2. Hwamei Hospital, University of Chinese Academy of Sciences, Ningbo 315010, China)

Abstract: Colorectal cancer (CRC), as a common cancer, is an important cause of death worldwide. However, the molecular mechanism of its pathogenesis is still unclear. Although the research on the pathogenesis of CRC is gradually deepening and provides enhanced screening strategies, the symptoms of early CRC are not obvious and difficult to diagnose, making many patients miss the best surgical treatment opportunity. So, the prevalence is still rising. Currently, most studies have shown that the main reason for the early onset of CRC is caused by the body's environment, diet, genetics and other factors in the patient's body. The treatment of CRC is mostly surgery combined with chemotherapy drugs. Herein, we briefly reviewed the main pathogenesis of CRC, and screened and treatment methods in clinical applications, including targeted drug therapy, the combination of surgery and radiotherapy and chemotherapy, and the application of traditional Chinese medicine in the treatment of CRC, so as to provide new insights into the mechanism of targeted prevention and related clinical pathology of the diseases.

Keywords: Colorectal cancer, Pathological mechanism, Clinical treatment, Traditional Chinese medicine, Research progress

(责任编辑: 周阿剑、刘玥辰, 责任译审: 周阿剑, 审稿人: 王瑀、张志华)