

## 近年中医药治疗结肠癌的研究进展

张欢 耿耘 陈熙

(西南交通大学生命科学与工程学院 四川 成都 610031)

**摘要:** 结肠癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一,随着恶性肿瘤的发病率在我国逐年增加,中药复方治疗癌症受到了研究者的关注。根据相关文献资料以中医药基础理论对结肠癌辨证用药研究进展加以归纳综述。

**关键词:** 结肠癌;中药复方;综述

中图分类号: R735.35

文献标志码: A

文献标志码 1673-7717(2015)02-0305-03

### Research Advance in Traditional Chinese Medicine Treatment on Colon Cancer in Recent Years

ZHANG Huan, GENG Yun, ZHEN Xi

(School of Life Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, Sichuan, China)

**Abstract:** Colon cancer is one of the common malignant tumors of the digestive system along with the incidence increasing every year in China. Traditional Chinese medicine compound treatment of cancer has been concerned by researchers. In this paper according to the related literature material, syndrome differentiation and treatment of colon cancer through the basic theory of traditional Chinese medicine was summarized.

**Key words:** colon cancer; traditional Chinese medicine compound; summary

结肠癌是常见肿瘤之一,随着人们的生活习惯和饮食结构的改变,结肠癌的发病率逐年递增。多数中医药学者<sup>[1]</sup>认为,结肠癌的病因病机多为热毒蕴结、脾肾两虚、气血不足、痰湿内生及气滞血瘀等,因而应从相对应的清热解毒、补肾健脾、补气养血、化瘀散结、活血通络等方法进行治疗,目前的研究已取得一定的进展。结肠癌的西医治疗手段主要为手术、放疗和化疗。现有研究证明中药复方或与化疗联用能够直接抑制肿瘤细胞,减毒增效,提高带瘤患者生存质量等作用,其已经成为了癌症治疗的热点之一。

#### 1 清热解毒药

毒分内外,外毒指六淫邪气袭体或外邪内停转化成毒;内毒指脏腑功能紊乱,气血失司,阴阳失调,造成偏胜或偏衰而生毒。不良的饮食习惯能损伤脾胃,运化失司,湿热内生,热毒蕴结,火热注于肛门,毒结日久不化,蕴结为肿块。清热解毒药能清除热毒,提高机体免疫力,可用于治疗早期实证的恶性肿瘤<sup>[2]</sup>。吴皓等<sup>[3]</sup>通过实验探讨清热解毒方八宝丹的抑癌作用以及肿瘤免疫学机制,结果表明八宝丹对荷瘤小鼠脾脏、外周、骨髓的髓系抑制性细胞(MDSC)比例均有降低作用,提示了八宝丹的抗肿瘤机制与免疫功能有关。王雷<sup>[4]</sup>研究双氢青蒿素抑制结直肠癌细胞生长作用并探讨其可能的作用机理。结果表明,双氢青蒿素具有

较强的抗结肠癌活性,且呈现剂量依赖性,其作用机制可能与阻断抗凋亡基因 survivin 的表达和促进 Caspase 基因表达刺激结肠癌细胞凋亡有关。也可与化疗药物联用,起到减毒增效的作用。阮善明等<sup>[5]</sup>用解毒三根汤协同化疗从不同阶段干预 CT-26 结肠癌细胞移植瘤模型,以抑瘤率、体质量等指标,通过血清 CEA、Scd44 探讨机制。研究表明,提前干预组的抑瘤率和体质量均显示出明显优势,模型小鼠血清 CEA、Scd44 下降。还能直接作用于癌细胞。

#### 2 补肾健脾药

脾肾两虚使机体正气不足,阴阳失衡,气血精液耗损,脏腑失养,致使外邪侵袭,疾病产生。采用补肾健脾法<sup>[6]</sup>能够调整机体状态从而治疗结肠癌。范忠泽等<sup>[7]</sup>观察健脾解毒法组方的肠胃清口服液治疗大肠癌化疗耐药作用及其机制。结果表明治疗组症状改善、生存质量明显提高,生存期显著延长,毒副反应减少,MDR1mRNA 水平和 cK20 mRNA 水平的变化,提示肠胃清口服液对化疗的减毒增效机制与抗耐药作用有关。金泉克<sup>[8]</sup>通过建立结肠癌耐药细胞 HCT 116/L-OHP 和敏感细胞 HCT 116 异位瘤模型,采用具有健脾化湿解毒功效的复方肠胃清方进行干预,结果表明肠胃清煎剂有抑癌作用,并且肠胃清煎剂能通过改善奥沙利铂的耐药性,增强奥沙利铂的作用。提示复方肠胃清方能够和化疗药物同用起减毒增效的作用。刘宣等<sup>[9]</sup>建立人结肠癌 HT-29 细胞裸鼠模型,探讨了健脾解毒方对瘤体的微血管密度(MVD)、COX-2 和  $\beta$ -carenin、血管内皮生长因子(VEGF)、血管生成素(Ang-2)和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)的表达的影响。结果表明该方能显著下调其上游基因的表达式。提示该方具有直接抑制肿瘤的作用。韩淑丽<sup>[10]</sup>对比扶脾益肠汤联合 FOLFOX4 化疗

收稿日期: 2014-09-30

基金项目: 国家自然科学基金项目(81374022)

作者简介: 张欢(1991-),女,硕士研究生,研究方向: 中药及复方作用机理。

通讯作者: 耿耘(1959-),女,教授,研究方向: 中药及复方作用机理。

和 FOLFOX4 化疗对反映肿瘤细胞活跃程度的血清肿瘤标志物 CA19-9 和常用的细胞免疫状态指标 CD3、CD4、CD8 的影响。结果表明该方案能降低术后患者血清 CA19-9, 同时能防治化疗所致的免疫指标 CD3、CD4、CD8 水平的下降。提示了扶脾益肠汤通过提高机体免疫力产生抗癌作用。覃建雄<sup>[11]</sup>对比扶脾益肠汤联合 FOLFOX4 化疗和 FOLFOX4 化疗的血清肿瘤标志物 CEA、生存质量和不良反应反生情况, 结果表明该方案能降低血清 CAE, 并能减少不良反应的发生率。提示扶脾益肠汤联合化疗药物治疗癌症具有减毒增效的作用。

### 3 补气益血药

气血不足使脏腑失养, 气机失序, 营卫不固, 是结肠癌患者晚期临床表现之一。采用补气益血药能提高患者机体免疫能力, 延长患者生存质量, 减小化疗的不良反应。张超等<sup>[12]</sup>等通过比较补中益气汤联合化疗组和单纯化疗组对患者的治疗效果、气血虚弱症状的改善以及不良反应的发生情况, 提示补中益气汤联合化疗能更好地改善结肠癌术后患者气血不足之证, 同时能够减轻化疗带来的不良反应。谭光根等<sup>[13]</sup>通过和单纯化疗组比较, 观察晚期结肠癌患者化疗联合参芪扶正注射液治疗效果及免疫功能的改变。结果表明, 参芪扶正注射液联合化疗能提高结肠癌的治愈率, 并能提高早期免疫效应细胞 NK 细胞活性, 使 CD4 细胞和 CD4/CD8 明显增加。表明参芪扶正注射液通过提高免疫功能产生, 改善患者生存质量起到治疗癌症的作用。近年还发现参芪扶正注射液能抑制癌细胞中 TNF- $\alpha$  mRNA 的表达, 从而抑制结肠癌细胞的侵袭和转移<sup>[14]</sup>。表明参芪扶正注射液同时具有直接抑癌作用。杨丕等<sup>[15]</sup>观察参一胶囊对结肠癌患者血清血管内皮生长因子(VEGF)的影响。结果表明参一胶囊能降低结肠癌患者血清 VEGF 水平, 能够减少肿瘤血管的生成。李环<sup>[16]</sup>探讨了灵芪胶囊诱导 lo-vo 细胞发生凋亡及观察了用药后 lo-vo 细胞的形态学变化, 并以结肠癌相关 HGF/SF-met 信号转导通路研究了灵芪胶囊抑制肿瘤的机制。结果表明灵芪胶囊诱导人源性结肠癌 lo-vo 细胞凋亡的作用机制可能与 HGF/SF-met 信号转导通路有关。提示灵芪胶囊也有直接的抑制肿瘤的作用。此外, 灵芪胶囊能明显外周血 TNF- $\alpha$  含量, 降低 IL-6 含量, 下调 COX-2 和 VEGF 的表达, 表明灵芪胶囊还能通过提高免疫力和抑制肿瘤血管生成达到抑制肿瘤的目的<sup>[17-18]</sup>。范永田<sup>[19]</sup>对比当归补血汤联合化疗与单独化疗组对大肠癌患者的免疫指标 CD3、CD4、CD4/CD8 的影响。结果表明当归补血汤能够提高患者的免疫功能, 并且与化疗联合使用时能改善患者临床症状。

### 4 化瘀散结药

情志失调, 肠胃不和, 造成气滞血瘀, 痰湿内生, 瘀滞凝结形成肿瘤。中医使用化瘀散结法, 能有效抑制结肠癌, 提高患者生存质量。华航菊<sup>[20]</sup>通过建立耐 5-FU 人结肠癌细胞 HCT-8/5-FU 裸鼠动物模型, 探讨了膈下逐瘀汤逆转裸鼠移植瘤 MDR-1 基因的表达, 并对膈下逐瘀汤对复发、转移大肠癌患者的 MDR-1 基因的表达进行了临床研究。研究表明, 膈下逐瘀汤可通过下调 MDR-1 基因的表达达到逆转裸鼠移植瘤多药耐

药的效果, 且该方能降低多药耐药基因 MDR-1, 配合膈下逐瘀汤能提高临床化疗的有效率。提示了膈下逐瘀汤能改善化疗药物的耐药性, 增强药物疗效。彭瑶<sup>[21]</sup>通过对 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞的检测, 探讨了九味消瘿汤联合香菇多糖治疗晚期结肠癌的临床效果的变化情况, 及其对患者状态和生活质量的影响。结果表明九味消瘿汤联合香菇多糖能改善晚期结肠癌患者的生存质量, 并能提高患者免疫力。

### 5 活血通络药

气为血之帅, 血为气之府。故气行则血行, 气滞则血瘀。因而气机不畅引起气滞血瘀, 日久蓄结, 脉络不通, 聚集而导致肿瘤发生。活血通络法则可能缓解癌性疼痛, 提高患者生存质量。杨云高等<sup>[22]</sup>观察活血化癥方抵当汤对小鼠结肠癌脾转移模型增殖活性的抑制作用。结果该方能有效抑制肿瘤转移, 较病理对照组具有极显著差异( $P < 0.01$ ), 能显著抑制细胞异常增殖, 从而治疗肿瘤。

### 6 展望

中药复方、中药复方联合化疗辅助用药在治疗结肠癌方面均已取得一定研究成果。研究表明, 中药复方治疗结肠癌能够有效抑制癌细胞增殖及癌细胞转移, 并且能够减少肿瘤血管的生成, 改善患者免疫功能, 提高患者生存质量, 同时具有减毒增效的作用。目前有研究证明结肠癌的证型与 P16 基因的表达有关。中药复方与西药不同, 其具有多层次多靶点的抑制肿瘤的作用。以中医药理论为基础, 采用新兴生物技术展开基因组学、蛋白质组学以及代谢组学研究, 阐明中药治疗结肠癌的效应机制。相信随着中医药抗肿瘤的研究不断深入, 利用中医药治疗结肠癌必将有更广阔的前景。

### 参考文献

- [1] 朱文君, 戴建国. 结肠癌的中医药治疗研究进展[J]. 吉林中医药, 2013, 33(5): 535-536.
- [2] 刘磊磊, 陈娟, 师彦平. 清热解毒中药抗肿瘤作用研究进展[J]. 中草药, 2012, 43(6): 1203-1212.
- [3] 吴皓, 李鸿, 祁鑫, 等. 八宝丹对结肠癌荷瘤小鼠的血、脾和骨髓中的髓系抑制性细胞的影响[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(2): 568.
- [3] 董立, 石海莲, 季光, 等. 黄连和吴茱萸水提物对大鼠结肠癌癌前病变及结肠上皮增殖和凋亡的影响[J]. 上海中医药杂志, 2010, 44(1): 66.
- [4] 王雷. 双氢青蒿素抑制结肠癌细胞生长作用及其机理的机制[D]. 广州: 广州中医药大学, 2010: 27.
- [5] 阮善明, 沈敏鹤, 王益, 等. 中医解毒法优化干预对 BALB/c 结肠癌小鼠 CEA、sCD44 的实验研究[J]. 世界中医药, 2013, 8(3): 313-317.
- [6] 李佳, 王文海. 中医药防治大肠癌复发转移的研究概况[J]. 中医杂志, 2012, 53(3): 255.
- [7] 范忠泽, 王金玉, 许建华. 肠胃清治疗晚期大肠癌、胃癌耐药的临床研究及其分子机制[C]. 天津: 国际中医药肿瘤大会论文集, 2009: 405.
- [8] 金泉克, 徐建华, 肖海娟. 肠胃清煎剂对裸鼠大肠癌皮下移植瘤奥沙利铂治疗的增效作用[J]. 环球中医药, 2012, 5(3): 175-179.

## 艾灸对应激性胃溃疡大鼠胃黏膜细胞 凋亡蛋白质磷酸化的影响

陈慧娟<sup>1</sup> 杨宗保<sup>1</sup> 周然宓<sup>1</sup> 王晨光<sup>2</sup> 刘琼<sup>2</sup> 龚安<sup>2</sup> 张文龙<sup>1</sup>

(1. 厦门大学医学院中医系 福建 厦门 361005; 2. 江西中医药大学 江西 南昌 330004)

**摘 要:**目的: 研究艾灸对应激性胃溃疡大鼠胃黏膜细胞凋亡蛋白质磷酸化的影响, 探讨艾灸促进胃黏膜损伤修复的信号转导机制。方法: 将大鼠随机分为正常组、模型组、胃经穴组 and 对照点组, 采用束缚冷应激法制作应激性胃溃疡大鼠模型, 肉眼观察大鼠胃黏膜损伤程度, Apoptosis Microarray Slides 芯片检测胃黏膜细胞凋亡蛋白质磷酸化水平。结果: 与模型组比较, 胃经穴组 and 对照点组大鼠胃黏膜损伤指数值均显著降低 ( $P < 0.05$ ); 与对照点组比较, 胃经穴组大鼠胃黏膜损伤指数显著降低 ( $P < 0.05$ ); Apoptosis Microarray Slides 芯片检测结果显示: 与模型组比较, 胃经穴组大鼠胃黏膜细胞 10 种蛋白质磷酸化水平上调, 其中 Bcl-XL、Mcl-1、Bcl-2、IAPs 4 种蛋白磷酸化水平差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ); 18 种蛋白质磷酸化水平下调, 其中 TNF、Fas、Apaf-1、Caspase-3、Caspase-9、Bax 6 种蛋白质磷酸化水平差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。结论: 艾灸可促进胃黏膜的损伤修复, 调节多种凋亡相关信号蛋白质的磷酸化水平, 并且存在一定的经络脏腑相关性。

**关键词:** 艾灸; 应激性胃溃疡; 蛋白质磷酸化; Apoptosis Microarray Slides 芯片

中图分类号: R245.81

文献标志码: A

文献标志码 1673-7717(2015)02-0307-04

### Effects of Moxibustion on Gastric Stress Ulcer Rats' Apoptosis Protein Phosphorylation

CHEN Huijuan<sup>1</sup>, YANG Zongbao<sup>1</sup>, ZHOU Ranmi<sup>1</sup>, WANG Chenguang<sup>2</sup>, LIU Qiong<sup>2</sup>, GONG An<sup>2</sup>, ZHANG Wenlong<sup>1</sup>

(1. TCM Medical College of Xiamen University, Xiamen 361005, Fujian, China;

2. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, Jiangxi, China)

收稿日期: 2014-10-25

基金项目: 国家自然科学基金项目(30960484, 81260556)

作者简介: 陈慧娟(1986-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 针灸与推拿。

通讯作者: 杨宗保(1973-), 男, 副教授, 硕士研究生导师, 博士, 研究方向: 针灸作用机理研究。

- [9] 刘宣, 王炎, 隋华. 健脾解毒方通过 COX-2-Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路抑制裸鼠人结肠癌血管新生[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(5): 1276-1279.
- [10] 韩淑丽. 扶脾益肠汤对结肠癌术后患者 CA19-9、CD3、CD4、CD8 水平的影响[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2012: 2.
- [11] 覃建雄. 扶脾益肠汤对结肠癌术后患者血清 CEA 水平及生存质量的影响[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2012: 39.
- [12] 张超, 杨维建. 补中益气汤联合化疗治疗结肠癌术后复发的临床观察[J]. 西部中医药, 2011, 24(7): 73-74.
- [13] 谭光根, 刘丽, 李静, 等. 参芪扶正注射液对晚期结肠癌临床疗效及免疫功能影响[J]. 海南医学院学报, 2013, 19(5): 627-629.
- [14] Dong XR, Wang JN, Liu L, et al. Modulation of radiation-induced tumour necrosis factor- $\alpha$  and transforming growth factor  $\beta$ 1 expression in the lung tissue by Sheng qi Fuzheng injection[J]. Mol Med Rep 2010, 3(4): 621-627.
- [15] 杨丕, 汤海轮, 陈笑雷. 参一胶囊对结肠癌患者血清血管内皮生长因子的影响[J]. 临床急诊杂志, 2008, 9(1): 44-45.
- [16] 李环. 灵芪胶囊对人源性结肠癌 lovo 细胞 HGF/SF-met 信号转导通路关键位点的影响[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2012: 4.
- [17] 王怀刚. 灵芪胶囊对结肠癌 Lovo 细胞荷瘤裸鼠外周血 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的影响[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2012: 2.
- [18] 赵鑫. 灵芪胶囊对结肠癌 Lovo 细胞荷瘤裸鼠外周血 COX-2 和 VEGF 的影响[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2012: 3.
- [19] 范永田, 李德川, 徐新亚. 当归补血汤联合化疗对中晚期大肠癌术后患者免疫功能的影响[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(12): 2843-2844.
- [20] 华杭菊. 膈下逐瘀汤逆转裸鼠移植瘤 MDR-1 的实验研究及逆转复发转移大肠癌 MDR-1 的临床研究[D]. 厦门: 福建中医药大学, 2013: 5.
- [21] 彭瑶. 九味消瘤汤联合香菇多糖治疗晚期结肠癌的临床研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2013: 21.
- [22] 杨云高, 华何与, 陈先明, 等. 中药抵当汤对小鼠结肠癌脾转移肝转移模型肿瘤增殖细胞核抗原的影响[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(5): 579.