

中医药治疗炎症相关性结直肠癌研究进展*

张芸¹ 魏俊雯¹ 徐若然¹ 喻学婷¹ 王鼎珍¹ 马克龙^{1,2**}

(1. 安徽中医药大学, 安徽 合肥 230012; 2. 安徽省中医药科学院, 安徽 合肥 230012)

摘要:目的 综述中医药治疗炎症相关性结直肠癌的研究与治疗进展。方法 中医药治疗炎症性结直肠癌发挥着重要作用与优势, 现通过对近几年的相关文献进行梳理, 从病因病机、实验研究、临床实践及预防等方面做一综述。结果 实验研究和具体的临床治疗都肯定了中医药治疗的效果, 但尚未被广泛推广, 仍有不足。结论 中医药成为治疗炎症性结直肠癌的重要思路与方法, 效果明显, 同时需不断的发现与发展。

关键词: 结直肠癌; 溃疡性结肠炎; 中医药; 研究进展

中图分类号: R256.3

文献标识码: A

文章编号: 2096-1340(2022)05-0171-04

DOI: 10.13424/j.cnki.jstcm.2022.05.035

Research Progress of Chinese Medicine in Treatment of Inflammation Related Colorectal Cancer

ZHANG Yun¹ WEI Junwen¹ XU Ruoran¹ YU Xueting¹ WANG Dingzhen¹ MA Kelong^{1,2}

(1. College of Integrated Chinese and Western Medicine/College of Life Sciences, Anhui University of Chinese medicine, Hefei 230012, China; 2. Institute of Integrated Chinese and Western Medicine, Anhui College of Chinese medicine, Hefei 230012, China)

Abstract: **Objective** To summarize the research and treatment progress of traditional Chinese medicine in the treatment of inflammation related colorectal cancer. **Methods** Traditional Chinese medicine plays an important role in the treatment of inflammatory colorectal cancer. This paper reviews the relevant literature in recent years from the aspects of etiology, pathogenesis, experimental research, clinical practice and prevention. **Results** Experimental research and specific clinical treatment have confirmed the effect of traditional Chinese medicine treatment, but it has not been widely promoted, and there are still deficiencies. **Conclusion** Traditional Chinese medicine has become an important idea and method for the treatment of inflammatory colorectal cancer, and the effect is obvious. At the same time, it needs continuous discovery and development.

Key words: Colorectal cancer; Ulcerative colitis; Traditional Chinese medicine; Research progress

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是临床中常见的消化系统恶性肿瘤之一,其在所有癌症中发生率居于第三位,死亡率高居第二位^[1]。溃疡性结肠炎相关性结直肠癌(ulcerative colitis-associated colorectal cancer, UCCRC)与散发性结直肠癌相似,为结直肠癌的一种。它是溃疡性结肠炎(ulcerative

colitis, UC)最严重的并发症之一^[2-3],由UC发展至结直肠癌经历了“炎症-不典型增生-癌症”的序列演进^[4]。

近年来,因中国的溃疡性结肠炎患病率明显增加,与其相关的UCCRC发病率也呈上升趋势^[5]。在治疗方面,临床中多采用手术、放化疗、靶向治疗

* 基金项目:安徽省高校自然科学基金重点项目(KJ2019A0476);安徽省高校优秀青年人才项目(gxyq2019030);大学生创新创业训练计划项目(201910369029, S201910369051)

** 通讯作者:马克龙,副教授。E-mail:makelong210@126.com

或联合治疗^[6]等方法,但易出现一系列并发症,长期用药也会降低患者的依从性。中医药在治疗 UCCRC 的过程中发挥着越来越重要的作用,研究者做了大量相关实验,诸多方药也开始用于临床实践中。

1 中医病因病机

结直肠癌在古代文献中并无确切的病名^[7],中医将其归于“肠覃”“肠癖”等范畴,其致病因素主要有湿、痰、瘀、毒、火、寒等,与脾虚或脾肾俱虚密切相关^[8]。《古今图书集成医部全录》中记载:“壮人无积,虚人则有之。由于脾胃怯弱,气血两衰,四时有感,皆能成积”,说明结直肠癌病变之根本在于脾脏功能失常,邪毒侵袭为外因。结直肠癌也因情志、饮食等发生,如《外科正宗·脏毒论》云:“又有生平性情暴急,纵食膏粱,或兼补术,蕴毒结于脏腑,火热流注肛门,结而为肿。”病机在于脾虚主运化功能失调,或肾阳不足不能温煦脾阳所形成的脾肾亏虚,导致水谷精微的运化输布失常,湿浊内生下迫大肠,毒邪入侵,湿、瘀、毒等壅蓄不散,正气虚弱,邪气渐盛。最终大肠传导失司,脏腑功能紊乱,机体阴阳失调,病理产物积聚成块形成结直肠癌。

2 中医药治疗 UCCRC 的实验研究

2.1 体外细胞实验

关于中医药治疗炎症性结直肠癌的细胞实验不断增加,研究者们通过细胞生物学技术、分子生物学技术等分析中药对“炎-癌”过程的阻断原理,判断多种中药的疗效,在细胞水平上证实了中医药治疗的可行性。

林小常^[9]在研究中得出,通过氧化偶氮甲烷(azoxymethane, AOM)/葡聚糖硫酸钠(dextran sodium sulfate, DSS)诱导的结肠炎相关性结肠癌在组织形态上大多是腺癌或管状腺瘤,实验所用芍药汤能显著降低结肠癌细胞的存活率,抑制癌细胞的增殖及癌细胞中相关致癌蛋白的表达,证明了中药作用于炎症性结肠癌的良好效果。除此之外,也有细胞性实验验证了中药或中药提取物具有抑制结直肠癌细胞的增殖、抑制 NF- κ B 等炎症相关调节因子的表达等作用,从而起到拮抗结肠炎相关性结肠癌的效果。

徐香琴^[10]在研究甜茶的主要活性成分根皮素防治溃疡性结肠炎相关性结肠癌的作用的实验中,

通过采取体外细胞实验将根皮素作用于结肠腺癌 caco-2 细胞,结果得到,根皮素可将 caco-2 细胞阻滞在增殖周期中的 DNA 合成期,阻断大肠癌细胞的侵袭过程,起到抑制作用。并且随着根皮素浓度的变化,caco-2 细胞凋亡程度不同,与浓度呈正相关。该研究明确了根皮素能够促进结肠癌细胞凋亡来抑制病情发展的作用,为溃疡性结肠炎相关性结肠癌可以运用根皮素治疗提供了实验依据。

2.2 体内动物实验

溃疡性结肠炎是结直肠癌发病的三大独立高危因素之一,诸多实验进行了有关溃疡性结肠炎相关性结直肠癌的研究。相关动物实验多采用化学方法诱导小鼠结直肠癌模型,用于阐述中药作用的结果及分子机制。这也为临床治疗提供了实验基础,更好地指导临床用药。

邓双娇等^[11]研究了复方苦参汤(CSD)的作用机理,他们将实验动物小鼠随机分为三组,分别为模型组(AOM/DSS)、CSD组(AOM/DSS+CSD)、正常组。在实验中,他们记录小鼠每天的体重、计算肿瘤的数目和直径,免疫印迹分析结肠炎症反应以及进行组织学评价等,评价 CSD 在 UCCRC 中的化学预防能力和潜在机制。结果显示,复方苦参汤对小鼠便血等症状有改善作用,在该过程中能够减弱结肠肿瘤的生长,且实验组小鼠的幸福感受较好。此外,CSD 显示出对炎症相关细胞因子的释放有抑制作用,能够对抗炎症反应,挽救细胞凋亡失谐,构建抑癌微环境。

王晓燕等^[12]报道了芍药汤对 AOM/DSS 诱导的 CRC 小鼠的保护和预防作用。他们通过实验得到,芍药汤可以通过抑制炎症和防止氧化应激诱导的细胞损伤,来抑制小鼠急性慢性结肠炎的发展,从而阻止癌变的发生。研究还表明芍药汤的肠道保护作用与 Nrf2/ARE 信号通路有关,阐明了 UCCRC 治疗的又一机制。芍药汤作为一种常用于治疗湿热型痢疾的中药方剂,也许将用于结直肠癌的临床治疗,这也提示其他治疗痢疾的传统中医药可能对 UCCRC 同样有效。

李方等^[13]通过建立小鼠模型,做了复方血竭制剂对 UCCRC 的治疗效果及相关发生机制的实验。他们将 60 只小鼠平均分配为 4 组,组与组之间相互对照,通过观察小鼠肠道组织、在形态组织

学上分析肠道黏膜上皮组织及检测细胞核内 β -catenin 蛋白水平等方式,分析了复方血竭制剂对模型小鼠“炎-癌”演变过程的影响,结果显示该中药制剂在此过程中发挥积极作用。复方血竭制剂能够有效减轻病态小鼠的肠道损伤,延缓癌变进程,并猜测其发挥作用的过程可能与 β -catenin 蛋白的降解有关,实验为临床治疗 UCCRC 应用中药制剂找到了可行方法。

3 中医药治疗 UCCRC 的临床实践

中医药治疗具有明显缓解临床症状、提高机体免疫能力、复发率低等优势,它对炎症性结直肠癌患者的治疗受到越来越多的关注,其系统性和整体性的调节能力逐渐显示出独特效果,多种中医药疗法开始应用于临床实践中。

严小军等^[14]人在江西中医院附属医院与南昌大学一附院门诊就诊、住院的病人中,选取了 40 例慢性非特异性 UC 伴上皮内瘤变患者,并将这些患者分为用养阴化瘀解毒方治疗的治疗组和用口服艾迪莎治疗的对照组。结果显示,与对照组相比,治疗组在腹痛、腹泻、便血这些典型临床症状上具有显著改善作用, $P < 0.01$, 具有统计学意义。在综合疗效比较上,两组的综合疗效无过大差异,且治疗组与对照组均具有安全的检测指标。这一临床治疗不仅显示出养阴化瘀解毒方改善肠道症状的优势作用,也检测了其治疗结肠炎相关性结肠癌前病变的安全性,中医药治疗结直肠癌发挥着安全高效的作用。

董庆志^[15]将 40 例患者随机分为四组,即对症治疗组、愈溃消息方组、美沙拉嗪组和愈溃消息方联合美沙拉嗪组(联合用药组)。息肉是炎症发展形成的病理产物,能够发生癌变转变为结直肠癌。该临床实践结果得出,无论是在减少炎症相关性息肉数目上,还是在减轻肠道息肉黏膜损伤上,中药复方愈溃消息方都能够与美沙拉嗪起相同的有效治疗作用,二者也都能逆转息肉的非典型增生,抑制癌变过程。除此之外,在这一临床治疗中二者合用的疗效远大于各自单一使用的疗效,这为以后临床中中西医联合用药治疗 UCCRC 提供了新思路,也证明了其可行性及高效性。

4 UCCRC 的预防

4.1 未病先防,预防炎症癌变 《素问·评热病

论》上说:“正气存内,邪不可干,邪之所凑,其气必虚。”由此可见,疾病的发生发展,外因只是诱发条件,内在的自身条件至关重要。炎症性结直肠癌的发生发展是复杂、多途径的过程,在癌症未形成时,提高机体抵抗能力,采取中药复方、针灸、灌肠等方式,可以有效治疗溃疡性结肠炎。如此,利用中医“治未病”的思想可避免炎症长期反复发作,从根源上控制溃疡性结肠炎相关性结直肠癌。

4.2 健脾养肾,调节脏腑功能 中医认为结直肠癌的发生责之脾或脾肾,脾失健运,湿热内停,损伤肠络,致使湿热、毒聚、血瘀在肠道日久积聚成块所致癌变。若癌变已经发生,利用中医整体观念、辨证论治的特点,增强脾脏运化水谷精微等生理功能,预防“邪盛”所致的“正气更虚”,可以延缓病情的恶变。调节脏腑功能,减慢进展,则有益于提高患者们的生活质量。

5 思考与展望

UCCRC 的发病率在不断增加,中医药对其治疗从整体出发、辨证论治,去邪扶正,发挥着高效安全、副作用小的优势与特色,且治疗方式灵活多样,多种中药都表现出对炎症及结直肠癌的治疗有效^[16-17]。但中医药的治疗也存在一些不足之处,如大多数研究都为动物实验,不能完全概括或等同于人体疾病的进展和反应;中药直接用于临床治疗的实践较少,还没有确切的中医治疗药物,多为医家经验用方,未能在临床中被广泛推广与应用;中医药发挥疗效缓慢,严重的患者急性发作通过手术或西医治疗更有效等,还需要更多的研究与实践,提高临床治疗效果。

预防与阻断溃疡性结肠炎的进展也至关重要,除了西医结肠镜检发现癌变^[18]早期预防外,中医“治未病”的思想也为炎症性结直肠癌的预防提供了指导。尽管有所不足,但大量关于炎症性结直肠癌的中医疗法和中药应用的研究都取得了显著进展。相信随着不断的发现与进展,并通过对治疗后的患者进行随访以改进治疗方案等方法,中医药将在炎症性结直肠癌的治疗中发挥着不可或缺的作用。

参考文献

[1] Bray Freddie, Siegel Rebecca L, Torre Lindsey A, et al.

- Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2018, 68(6):394-424.
- [2] Yashiro Masakazu. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer[J]. World journal of gastroenterology, 2014, 20(44):16389-16397.
- [3] Yan PG, Wang YN, Yang H, et al. Whole Exome Sequencing of Ulcerative Colitis-associated Colorectal Cancer Based on Novel Somatic Mutations Identified in Chinese Patients[J]. Inflammatory bowel diseases, 2019, 25(8):1293-1301.
- [4] 牙韩清, 郑琴芳, 何志钧. 溃疡性结肠炎相关结直肠癌手术治疗现状[J]. 医学信息, 2020, 33(7):44-48.
- [5] Wang YN, Li J, Zheng WY, et al. Clinical characteristics of ulcerative colitis-related colorectal cancer in Chinese patients[J]. Journal of digestive diseases, 2017, 18(12):684-690.
- [6] Ryuk JP, Choi GS, Park JS, et al. Predictive factors and the prognosis of recurrence of colorectal cancer within 2 years after curative resection[J]. Annals of surgical treatment and research, 2014, 86(3):143-151.
- [7] 杨洋, 惠阳, 王战争, 等. 结直肠癌患者中医证型和细胞免疫功能的相关性分析[J]. 陕西中医药大学学报, 2019, 42(3):102-107.
- [8] 徐立群, 张荣华. 中药围方配合化疗治疗结直肠癌的思路与方法探讨[J]. 云南中医中药杂志, 2018, 39(7):21-24.
- [9] 林小常. 芍药汤调控炎症因子改善 EMT 防治结肠炎相关癌的机制研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2015.
- [10] 徐香琴. 根皮素对 AOM/DSS 诱导的溃疡性结肠炎相关性结肠癌防治作用研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [11] Deng SJ, Tang Q, Fan H, et al. Uncovering the Anticancer Mechanism of Compound Sophorae Decoction against Ulcerative Colitis-Related Colorectal Cancer in Mice[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2019, 2019:1-16.
- [12] Wang XY, Saud SM, Zhang XW, et al. Protective effect of Shaoyao Decoction against colorectal cancer via the Keap1-Nrf2-ARE signaling pathway[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2019, 241:111981.
- [13] 李方, 郑楠, 赵亚娇, 等. 复方血竭制剂对小鼠溃疡性结肠炎相关结直肠癌的疗效及可能机制[J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(1):13-17.
- [14] 严小军, 谢斌, 姚亮亮, 等. 养阴化瘀解毒方治疗结肠炎相关性结肠癌前病变 26 例[J]. 江西中医药, 2011, 42(12):30-32.
- [15] 董庆志. 愈溃消息方联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎相关性息肉的临床和实验研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [16] Li YH, Sun W, Zhou BJ, et al. iTRAQ-based pharmacoproteomics reveals potential targets of berberine, a promising therapy for ulcerative colitis[J]. European journal of pharmacology, 2019, 850:167-179.
- [17] Tao YL, Zhan SB, Wang YB, et al. Baicalin, the major component of traditional Chinese medicine Scutellaria baicalensis induces colon cancer cell apoptosis through inhibition of oncomiRNAs[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):14477.
- [18] Hata K, Anzai H, Fukushima K, et al. Surveillance Colonoscopy for Ulcerative Colitis-Associated Colorectal Cancer Offers Better Overall Survival in Real-World Surgically Resected Cases[J]. Am J Gastroenterol, 2019, 114(3):483-489.

(修回日期:2020-06-13 编辑:宋蓓)