

中药复方防治胃癌研究进展^{*}

许飞¹ 李学军²

(1. 凤阳县人民医院,安徽 凤阳 233100;2. 安徽中医药大学第二附属医院,安徽 合肥 230000)

摘要:胃癌(gastric carcinoma, GC)是消化科常见恶性肿瘤之一,随着人类社会经济的高速发展,胃癌呈现出高发病率、高死亡率的特点,严重威胁着人类的生命健康。目前,临床多以手术、放、化疗,分子靶向治疗等为主要治疗手段,但效果往往不尽如人意。近年来,随着对胃癌研究的不断深入,利用传统中药复方治疗胃癌的探究逐渐增多。中药复方能够通过诱导胃癌细胞凋亡,抑制胃癌细胞增殖、侵袭、转移,抗胃癌血管新生以及免疫调节等方面发挥重要作用,彰显出良好的抗胃癌作用,并且临床作用亦显示出其独特优势。从近年来中药复方治疗胃癌的作用机制与临床作用进行综述,为今后中药复方治疗胃癌的进一步研究提供参考。

关键词:胃癌;中药复方;机制;临床运用

中图分类号:R273

文献标识码:A

文章编号:2096-1340(2022)06-0155-05

DOI:10.13424/j.cnki.jscetcm.2022.06.031

胃癌(gastric carcinoma, GC)是一种始于胃黏膜上皮的恶性肿瘤,是消化科常见恶性肿瘤之一,临床常以上腹部疼痛不适、饱胀、体重降低等为主。据流行病学调查显示,在全球消化道恶性肿瘤中胃癌的发病率位居第四,死亡率位居第三,严重的威胁着人类的生命健康^[1-3]。而我国每年新发胃癌患者约有67.9万,其中因胃癌而死亡的患者约有49.8万^[4],面临的形势亦十分严峻。目前,西方医学以手术、放、化疗,分子靶向治疗等为主要治疗方案,但并不能显著提高其总体生存率^[5],且胃癌的发病具有隐匿性,确诊时常已进展至中晚期^[6],已失去最佳的治疗时期,5年生存率依旧很低^[7]。反观传统中医药,在整体观的指导下,辨证论治,使胃癌患者的临床症状、生活质量得到改善,生存期也得以延长,同时也降低了放、化疗带来的毒副作用。故本文从中药复方防治胃癌作用机制及临床应用等方面展开综述,以期为中药复方今后防治胃癌机制的进一步研究及临床广泛运用提供科学依据、理论基础。

1 中药复方防治胃癌机制

1.1 抑制胃癌细胞增殖 肿瘤细胞的恶性增殖是其重要的生物学特征^[8],如何有效抑制肿瘤细

胞的增殖是抗肿瘤药物研发的重要目标。近年来研究发现,中药复方具有明显的抑制胃癌细胞增殖的作用。孙梦瑶等^[9]研究发现,左金丸呈浓度依赖性抑制耐顺铂胃癌 SGC-7901 细胞的增殖,这与左金丸抑制糖酵解,进而减少 SGC-7901 细胞增殖所需的能力供应有关。研究发现,PI3K/Akt/mTOR 信号通路是影响肿瘤细胞增殖的重要通路之一^[10],如裴俊文等^[11]发现益气化瘀散结方呈浓度依耐性抑制胃癌 SGC-7901 细胞的增殖,其机制与抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,使 SGC-7901 细胞生长周期处于 G₀/G₁有关。同时还发现黄芩汤亦能明显抑制 SGC-7901 细胞增殖,并与 5-氟尿嘧啶(5-FU)产生协同作用,使胃癌移植瘤的瘤体体积缩小^[12],这无疑对临床中药复方与化疗的联合运用具有指导意义。miR-7 是主要由 23 个核苷酸所组成的 mi RNA,经常扮演着抑癌基因的角色,有研究显示^[13],上调 miR-7 表达可抑制胃癌细胞的增殖。余娅娅等^[14]将养正散结汤灌胃 SD 大鼠,后将含养正散结汤的大鼠血清作用于胃癌 MKN-45 细胞,发现 MKN-45 细胞的增殖明显受到抑制,这与调控 miR-7/EGFR 的表达有关。

1.2 诱导胃癌细胞凋亡 细胞凋亡亦称 I 型程

序性死亡,在肿瘤形成、发展的过程中起到至关重要的作用,诱导肿瘤细胞的凋亡可达到抑制癌症进一步发展的目的^[15]。王菁雯等^[16]将胃癌 MGC-803 细胞皮下注射于裸小鼠右前肢背部近腋窝处,建立移植瘤模型,后将四藤方灌胃建模小鼠,发现移植瘤瘤体体积明显缩小,其机制与四藤方促进 Caspase-3、Caspase-7 等促凋亡蛋白表达,致使 MGC-803 细胞生长受抑制。Bax、Bcl-2 分别是 Bcl-2 家族中的促凋亡蛋白和抑凋亡蛋白^[17],二者在细胞凋亡过程中发挥着重要的调控作用。如高宏等^[18]研究发现,重建中气抗癌汤通过提高 Bax 蛋白的表达及抑制 Bcl-2 蛋白的表达,促使胃癌 SGC7901 细胞的凋亡率明显提高,并呈浓度依耐性。同时,还发现经方黄连解毒汤可通过调控线粒体途径,上调 Bax 蛋白表达、下调 Bcl-2 蛋白表达,促进胃癌 MGC-803 细胞凋亡,最终达到抗肿瘤的目的^[19]。

1.3 抑制新生血管生成

肿瘤组织异常血管的新生是恶性肿瘤的重要特征,肿瘤新生血管的生成一方面为其生长提供源源不断的营养物质,另一方面为肿瘤细胞的转移奠定基础。故而抑制肿瘤血管新生一直是肿瘤领域研究的热点。如许玲等^[20]发现,解毒散结方呈浓度依耐性抑制胃癌 BGC-823 细胞中血管内皮生长因子(VEGF)信号通路中 VEGF-A/VEGFR-2 蛋白的表达量,抑制新生血管的生成,阻碍了胃癌细胞的生长、转移,发挥了抗肿瘤作用。董智平等^[21]将白鹤方灌胃于胃癌 BGC-823 原位移植瘤裸鼠,结果发现可明显降低移植瘤组织中微血管密度,进而抑制胃癌血管的新生,这与降低 MMP-9 表达有关。结果显示,PI3K/AKT 信号通路,调控着 VEGF 的表达^[22]。如刘宁宁等^[23]研究发现健脾解毒方呈剂量依耐性抑制幽门螺杆菌(Hp)感染的胃癌 VEGF 表达,进而通过抑制血管内皮细胞增殖而阻滞了血管新生,其机制与影响 PTEN/PI3K/AKT 信号通路有关。

1.4 抑制胃癌细胞侵袭与转移

恶性肿瘤具有向周围组织侵袭和转移的特征,而这往往是导致癌症患者治疗方案失败甚至死亡的主要原因^[24]。目前诸多研究已证明中药复方可有效抑制胃癌细胞的侵袭、转移。MMPs 是肿瘤细胞成功侵袭、转

移的重要条件^[25]。如潘传芳等^[26]研究发现胃肠安方及其不同配伍拆方可有效抑制裸鼠胃癌的原位移植瘤转移,其机制是抑制胃癌组织 MMP-2、MMP-9 等的表达。五龙消癥丸实现对胃癌 BGC-823 细胞的侵袭、迁移的抑制,则通过抑制 PI3K/Akt/NF-κB 信号通路的活性,进而下调 MMP-2、MMP-9 的表达^[27]。上皮-间质转化(EMT)是胃癌发生侵袭和转移的重要环节^[28]。如秦梦梦等^[29]发现胃肠安呈浓度依耐性下调胃癌 MKN45 细胞中 RUFY3 的表达,可明显抑制 MKN45 细胞的 EMT 进程。与此同时,丁芮等^[30]研究团队发现,加味小陷胸汤经影响 Wnt5a/Ca2+ /NFAT 信号通路,进而抑制胃癌 MGC-803 细胞通过 TGF-β₁ 介导后的 EMT 进程,最终达到抑制 MGC-803 细胞的侵袭和转移的目的。

1.5 免疫调节

《素问·刺法论》有云:“正气存内,邪不可干”。故而提高免疫力对肿瘤患者的后续治疗和远期预后起到至关重要的作用。众所周知,Fas 家族是调控细胞凋亡的主要基因,而 Fas、FasL 则是该家族的主要成员之一。多项研究显示^[31-32],Fas/FasL 系统参与肿瘤细胞的免疫逃逸监控,这对维护机体免疫环境的稳态具有重要作用。如方丽娇等^[33]发现加味七方胃痛颗粒可恢复 Fas/FasL 系统的平衡性,减少了免疫细胞的凋亡,恢复了免疫细胞对胃癌 SGC7901 细胞的杀伤作用,抑制 SGC7901 细胞的免疫逃逸。王敏等^[34]研究团队将胃癌 MFC 细胞皮下注射于小鼠右侧腋下,建立移植瘤模型,后将益气健脾化瘀方灌胃建模小鼠,结果发现可明显提高 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞群及巨噬细胞水平,也使髓源抑制性细胞(免疫抑制细胞)水平下降,同时发现与 5-FU 联合运用具有协同作用,降低了化疗的毒副作用。这对中药复方的临床推广无疑具有助力作用。

2 中药复方临床作用

2.1 协同化疗,提高疗效

目前中药复方联合化疗治疗胃癌患者的临床研究众多。如黄树庆等^[35]将 60 例胃癌患者随机分为对照组、观察组,各 30 例,其中对照组仅予西药奥沙利铂 + 替吉奥化疗,观察组在对照组的基础上辅以复方加用膈下逐瘀汤,结果发现观察组的总有效率为 96.67% 明显高

于对照组的 80% ($P < 0.05$)。代海军^[36]将 86 例晚期胃癌患者分为化疗组(仅予 SOX 化疗治疗)、联合组(滋阴健脾祛瘀汤联合 SOX 化疗治疗),结果联合组和化疗组的治疗有效率分别为 69.23%、43.75%,联合组治疗效果明显优于化疗组 ($P < 0.05$)。严志华等^[37]探究替吉奥联合复方补虚消积方在中晚期胃癌患者中的疗效,消积方组在口服替吉奥的同时予补虚消积方治疗,替吉奥组则单纯口服替吉奥治疗,疗程结束后观察发现,消积方组的总有效率为 73.3%,明显高于替吉奥组的 62.9% ($P < 0.05$)。王银芳^[38]为探究经方参苓白术散加减合阿帕替尼 + 替吉奥治疗方案的临床效果如何,参照组仅予阿帕替尼 + 替吉奥方案治疗,研究组在参照组的基础上加服参苓白术散,疗程结束后观察发现,研究组的总有效率为 83.33%,明显高于参照组的 63.33% ($P < 0.05$)。王焱需等^[39]对证属瘀毒内阻型中晚期胃癌 100 例患者,按照统计学的方法分为治疗组(50 例)、对照组(50 例),对照组予单纯化疗药替吉奥胶囊口服治疗,治疗组予菊藻丸 + 替吉奥胶囊口服治疗,结果:治疗组总有效率为 94%,显著高于对照组的 86% ($P < 0.05$)。因此,综上可知,中药复方联合化疗药物治疗胃癌的有效率明显优于单纯化疗,可知中药复方联合化疗可进一步提高胃癌患者治疗的有效率,二者具有协同作用。

2.2 降低化疗毒性,提高生活质量 化疗不仅能杀灭肿瘤细胞,同时也会杀灭机体正常细胞,以前胃肠道反应、骨髓抑制等毒副作用,限制了肿瘤患者的后续治疗。而中药复方可明显降低化疗产生的毒副作用,这无疑为肿瘤患者的继续治疗提供可能。如宋成鑫等^[40]运用复方养阴健脾散毒法联合 SOX 化疗治疗晚期胃癌患者,结果显示相较于对照组,观察组患者化疗不良反应如恶心呕吐、白细胞下降以及贫血程度明显降低 ($P < 0.05$),同时也降低了胃癌肿瘤相关标志物如 CEA、CA199 及 CA125 等,患者生活质量明显提高。燕彩霞等^[41]采用化痰散结汤联合 XELOX(奥沙利铂 + 卡培他滨)化疗方案对晚期胃癌患者进行为期 12w 的治疗,结果显示,相较于对照组,观察组患者的白细胞下降,神经毒性,肝、肾功能下降等毒副作用发

生率明显降低 ($P < 0.05$)。马丽娟等^[42]研究了蒿芩清胆汤联合当归补血汤防治胃癌化疗后骨髓抑制的效果,对照组仅予化疗治疗(奥沙利铂注射液静滴 + 替吉奥胶囊、卡培他滨片口服),治疗组在对照组的基础上予蒿芩清胆汤联合当归补血汤口服治疗,结果显示:治疗组骨髓抑制发生率仅为 14.29%,低于对照组的 32.14% ($P < 0.05$)。

2.3 提高免疫,增强体质 肿瘤患者免疫功能的强弱与否与肿瘤的预后发展密切相连。房汉南等^[43]发现自拟扶正祛邪方联合 XP(顺铂 + 卡培他滨)化疗方案,可明显提高胃癌晚期患者的血 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 等水平,效果优于单纯 XP 化疗方案 ($P < 0.05$)。裴俊文等^[44]将收治的 72 例胃癌患者均予以常规化疗方案治疗,观察组患者另予补中益气汤口服,疗程结束观察发现,观察组患者的 Th1 细胞以及 Th1/Th2 比值明显提高优于对照组 ($P < 0.05$)。谢燕华等^[45]将收治的 112 例中晚期胃癌患者分为实验组、对照组,其中对照组仅予替吉奥胶囊口服,实验组则加服枳朴六君子汤,结果实验组 CD3⁺、CD4⁺ 以及 CD4⁺/CD8⁺ 均高于对照组 ($P < 0.05$)。

3 小结

随着现代医学的不断进步,胃癌的治疗手段不断更新,无疑给胃癌患者带来希望的曙光,但仍然存在副作用多、医疗费用高等诸多不足。而传统中医药,历史悠久,且具有多靶点、多层次、多途径等特点,可通过抑制胃癌细胞增殖、转移,诱导胃癌细胞凋亡,抑制胃癌新生血管的生成以及免疫调节等途径发挥治疗胃癌的作用,且临床作用优势明显,显示出巨大的开发潜力。为此,可进一步深入挖掘中药复方治疗胃癌的组方特点以及运用现代先进技术探究中药复方治疗胃癌的具体药理机制,以期造福更多的胃癌患者。

参考文献

- [1] 梁仁杰,卫利民,徐斌,等.胃癌患者组织中 p53、axin 蛋白表达与 hp 感染和病理特征的关系分析 [J].中国实验诊断学,2020,24(11):1811-1815.
- [2] Lee BE. Potential for peritoneal metastasis after gastric perforation induced by endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer [J]. Gut and Liver, 2019, 13 (5): 481-482.

- [3]衣兰娟,衣兰杰,任珺,等.miR-32-5p低表达通过调控PI3K/AKT信号通路抑制胃癌细胞增殖、迁移、侵袭并诱导凋亡[J].中国煤炭工业医学杂志,2020,23(6):567-572.
- [4]国家消化系统疾病临床医学研究中心,中华医学会消化内镜学分会,中华医学会健康管理学分会,等.中国早期胃癌筛查流程专家共识意见(草案)(2017年,上海)[J].中华健康管理学杂志,2018,12(1):8-14.
- [5]Kim YJ, Hwang KC, Kim SW, et al. Potential miRNA-target interactions for the screening of gastric carcinoma development in gastric adenoma/dysplasia [J]. International Journal of Medical Sciences, 2018, 15(6):610-616.
- [6]孟宁,周谦,赵静,等.肝细胞生长因子及RECK在胃癌组织中的表达及临床意义[J].疑难病杂志,2020,19(11):1115-1118,1124.
- [7]Baniak N, Senger JL, Ahmed S, et al. Gastric biomarkers: a global review [J]. World Journal of Surgical Oncology, 2016, 14(1):212.
- [8]韩帅,马俊霞,黄加国.长链非编码RNA SNHG16在结直肠癌组织中的表达及其对SW480细胞株增殖的影响[J].中国煤炭工业医学杂志,2020,23(6):601-605.
- [9]孙梦瑶,王丹丹,吴秋雪,等.左金丸对胃癌耐药细胞SGC-7901/DDP增殖和糖酵解的抑制作用[J].上海中医药大学学报,2019,33(1):71-75.
- [10]Xiong JB, Li ZR, Zhang Y, et al. PRL-3 promotes the peritoneal metastasis of gastric cancer through the PI3K/Akt signaling pathway by regulating PTEN [J]. Oncology Reports, 2016, 36(4):1819-1828.
- [11]裴俊文,魏丹丹,蒋立峰.益气化瘀散结方对胃癌SGC-7901细胞PI3K/Akt/Mtor信号通路的影响[J].世界中医药,2020,15(18):2686-2689,2695.
- [12]林少琴,张绍琴,陈思玉,等.中药组方黄芩汤抑制胃癌细胞增殖的实验研究[J].中华细胞与干细胞杂志(电子版),2019,9(6):340-344.
- [13]谭海洋,倪钰璇,罗良弢.上调miR-7对胃癌细胞增殖凋亡的影响及其机制研究[J].胃肠病学和肝病学杂志,2018,27(8):863-868.
- [14]余娅娅,周奥强,肖真真,等.养正散结汤调控miR-7/EGFR表达抑制胃癌细胞增殖[J].中药新药与临床药理,2018,29(2):131-135.
- [15]齐鑫鑫,刘涛.细胞自噬与细胞凋亡及其交互作用在肝癌治疗中的研究进展[J].医学综述,2020,26(20):4038-4042,4048.
- [16]王菁雯,何萍,胡兵,等.四藤方对MGC-803胃癌细胞生长的影响及机制研究[J].中医学报,2020,35(10):2207-2211.
- [17]胡继宏,赵静苗,王秋萍,等.骨髓间充质干细胞移植对心肌梗死大鼠心肌钾离子通道蛋白和细胞因子的影响[J].中国组织工程研究,2018,22(9):1389-1394.
- [18]高宏,殷东风.重建中气抗癌汤含药血清抑制胃癌SGC7901细胞作用及机制研究[J].辽宁中医药大学学报,2020,22(3):5-8.
- [19]高东霞,盖广东,张士刚,等.黄连解毒汤对人胃癌SGC-803细胞株作用的实验研究[J].中国民族民间医药,2020,29(18):17-20.
- [20]许玲,付艳丽,陈健.解毒散结方对胃癌血管新生的影响及作用机制[J].时珍国医国药,2019,30(4):802-804.
- [21]董智平,彭炜,钟蕙,等.白鹤方对人胃癌裸小鼠原位移植瘤微血管密度、MMP-9表达的影响[J].上海中医药杂志,2019,53(2):77-80,90.
- [22]Ma JC, Sawai H, Ochi N, et al. PTEN regulate angiogenesis through PI3K/Akt/VEGF signaling pathway in human pancreatic cancer cells [J]. Molecular and Cellular Biochemistry, 2009, 331(1/2):161-171.
- [23]刘宁宁,周利红,孙筱婷,等.健脾解毒方通过PTEN/PI3K/AKT信号通路抑制幽门螺杆菌诱导胃癌血管新生的研究[J].中华中医药杂志,2018,33(3):1052-1056.
- [24]赵一宁,盖俊达,李庆昌. MicroRNA-218通过EMT抑制肿瘤侵袭转移的研究进展[J].现代肿瘤医学,2019,27(17):3134-3137.
- [25]Yoon SO, Park SJ, Yun CH, et al. Roles of matrix metalloproteinases in tumor metastasis and angiogenesis [J]. BMB Reports, 2003, 36(1):128-137.
- [26]潘传芳,梁未末,顾贤,等.基于MMP-2、MMP-9探讨胃肠安方及其拆方抑制人胃癌裸鼠原位移植瘤生长及转移的部分配伍机制[J].上海中医药杂志,2020,54(9):81-87.
- [27]郭雪莹,崔红霞,张雅丽,等.五龙消癥丸抑制人胃癌BGC-823细胞侵袭与迁移作用及机制研究[J].中草药,2018,49(16):3788-3796.
- [28]蒋寒冰,刘佳,张淑君,等.中药单体逆转胃癌上皮间质转化的研究进展[J].现代肿瘤医学,2020,28(23):4196-4199.
- [29]秦梦梦,李佳,李朝燕,等.胃肠安颗粒通过RUFY3抑

- 制人胃癌 MKN45 细胞侵袭转移 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(8): 66-73.
- [30] 丁蔚, 葛瑞瑞, 王恩宇, 等. 加味小陷胸汤水提物通过 Wnt5a/Ca2+ /NFAT 信号通路抑制 TGF-β1 介导的人胃癌 MGC-803 细胞上皮-间质转化及侵袭迁移 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(4): 37-46.
- [31] Szarynska M, Olejniczak A, Wierzbicki P, et al. FasR and FasL in colorectal cancer [J]. International Journal of Oncology, 2017, 51(3): 975-986.
- [32] Huang RX, Zhang DY, Li F, et al. Loss of Fas expression and high expression of HLA-E promoting the immune escape of early colorectal cancer cells [J]. Oncology Letters, 2017, 13(5): 3379-3386.
- [33] 方丽娇, 陈国忠, 彭鸿, 等. 加味七方胃痛颗粒对裸鼠原位移植胃癌 Fas、Fadd、Caspase-8、Caspase-3 因子的影响 [J]. 山东中医杂志, 2018, 37(11): 938-942, 951.
- [34] 王敏, 刘沈林, 吴坚, 等. 益气健脾化瘀方联合 5-FU 对 MCF7 荷瘤小鼠皮下移植瘤的生长及免疫功能的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(6): 65-72.
- [35] 黄树庆, 党静. 脾下逐瘀汤联合西药治疗胃癌的疗效及对凝血功能的影响 [J]. 血栓与止血学, 2020, 26(6): 932-933.
- [36] 代海军. 半夏泻心汤加减联合 SOX 方案化疗治疗晚期胃癌临床观察 [J]. 光明中医, 2020, 35(15): 2376-2378.
- [37] 严志华, 吴平安, 韩建峰, 等. 补虚消积方联合替吉奥治疗中晚期胃癌的临床观察 [J]. 中国中医药科技, 2020, 27(6): 938-939.
- [38] 王银芳. 参苓白术散加减联合阿帕替尼与替吉奥联合治疗晚期胃癌的疗效分析及对相关细胞因子的影响 [J]. 中医临床研究, 2020, 12(27): 105-107.
- [39] 王焱霖, 李擎虎, 彭瑶, 等. 菊藻丸联合化疗对中晚期胃癌患者临床效果及生活质量的影响 [J]. 世界中西结合杂志, 2019, 14(5): 700-703, 711.
- [40] 宋成鑫, 葛信国, 储晶. 养阴健脾散毒法辅助化疗治疗晚期胃癌临床研究 [J]. 陕西中医, 2020, 41(11): 1543-1547.
- [41] 燕彩霞, 满孝蕊, 王健. 化痰散结汤对晚期胃癌化疗增效、毒副反应及免疫功能的影响 [J]. 四川中医, 2020, 38(10): 109-112.
- [42] 马丽娟, 王锡恩, 沈元良, 等. 蒿芩清胆汤合当归补血汤防治胃癌化疗后胃肠道反应及骨髓抑制的临床观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(6): 141-144.
- [43] 房汉南, 江晓波. 自拟扶正祛邪方治疗晚期胃癌的疗效及对免疫功能的影响 [J]. 内蒙古中医药, 2020, 39(10): 14-15.
- [44] 裴俊文, 孙太振, 付槟梵, 等. 补中益气汤加减对胃癌患者 Th1、Th2 细胞因子及 Th1/Th2 免疫平衡的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(6): 3160-3163.
- [45] 谢燕华, 陈捷. 枳朴六君子汤联合序贯疗法对中晚期胃癌患者 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(8): 47-50.

(修回日期: 2021-11-19 编辑: 巩振东)