

扶正抑癌类中药治疗结直肠癌的研究进展

解银欣¹, 黄英如¹, 钱江²

¹重庆医科大学中医药学院, 重庆

²重庆市垫江中医院胃肠疝甲状腺外科, 重庆

收稿日期: 2024年10月8日; 录用日期: 2024年11月2日; 发布日期: 2024年11月11日

摘要

结直肠癌, 也被称为大肠癌, 是我国乃至全球发病率名列前茅甚至逐年攀升的消化道恶性肿瘤。2015年我国肿瘤登记地区, 癌症总体死亡率构成前五位的依次是: 肺癌(27.16%)、肝癌(13.97%)、胃癌(12.73%)、食管癌(8.39%)和结直肠癌(7.86%), 这表明大肠癌对人民的健康威胁不容小觑。针对结直肠癌的中西医治疗, 西医治疗目前主要以手术作为根治方法为主, 配合术后相关放疗以及化疗作为辅助治疗; 中医治疗目前在国家大力发展推广中医药的情况下越来越受到重视, 各种论治方法也层出不穷, 近年来立足于“活血化瘀”、“健脾渗湿”、“扶正抑癌”等中医治疗原则治疗结直肠癌的研究取得不小进展, 笔者将从“扶正抑癌”入手, 整理归纳该类治疗原则中所应用的相关中药及其作用机制如何运用到大肠癌的预防、治疗之中。

关键词

扶正抑癌, 结肠癌, 直肠癌, 中医药

Research Progress of Fuzhengyiai Chinese Medicine in the Treatment of Colorectal Cancer

Yinxin Xie¹, Yingru Huang¹, Jiang Qian²

¹School of Traditional Chinese Medicine, Chongqing Medicine University, Chongqing

²Gastrointestinal, Hernia, and Thyroid Surgery Department, Dianjiang Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Chongqing Medicine University, Chongqing

Received: Oct. 8th, 2024; accepted: Nov. 2nd, 2024; published: Nov. 11th, 2024

Abstract

Colorectal cancer, also known as colorectal cancer, is a malignant tumor of digestive tract with the

highest incidence in China and even in the world. In China's tumor registration areas in 2015, the top five overall cancer mortality rates were: lung cancer (27.16%), liver cancer (13.97%), stomach cancer (12.73%), esophageal cancer (8.39%) and colorectal cancer (7.86%), which indicates that colorectal cancer is a health threat to the people. For the treatment of colorectal cancer, Western medicine is mainly based on surgery as a radical treatment, with postoperative radiotherapy and chemotherapy as auxiliary treatment. Traditional Chinese medicine treatment is currently in the state to vigorously develop and promote the case of more and more attention, a variety of treatment methods are emerging in an endless stream, in recent years based on the "blood circulation and stasis", "spleen moisture", "Fuzheng cancer suppression" and other traditional Chinese medicine treatment principles of the treatment of colorectal cancer research have made no small progress. The author will start from "Fuzheng cancer suppression", to summarize the relevant Chinese medicine used in the treatment principles and how to apply the mechanism of action to the prevention and treatment of colorectal cancer.

Keywords

Fuzheng Cancer Suppression, Colon Cancer, Rectal Cancer, Traditional Chinese Medicine

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 大肠癌中医概述

中医经典中，“大肠癌”被称为“积聚”“肠风”“肠覃”及“脏毒”“锁肛痔”等，这些症状与肠道肿瘤的描述相似[1]。中医理论中，大肠癌的发病与多种因素有关，一部分强调“瘀毒”，即各种因素导致人体内气血运行紊乱、脏腑功能失调，久则气滞血瘀、糟粕不行、瘀毒互结，这种情况下，活血化瘀、以毒攻毒才能达到瘀毒同治的目的[2]。另一部分则认为脾肾亏虚、正气不足才是大肠癌的根本病因，大肠癌患者特别是晚期患者常癌邪久客，这就导致正气亏虚，加之放化疗等“外邪”，正气愈亏，故致脾肾虚弱、癌毒不尽，扶正抑癌则成为其基本治疗原则[3]。

2. 扶正抑癌类中药常用单味药

扶正抑癌类中药主要包括扶正气和抑癌毒两大类，常用的有很多，扶正类主要有人参、黄芪、当归等，抑癌类主要包括白花蛇舌草、半枝莲、龙葵等。赵锦燕[4]等使用的经验方清解扶正颗粒具有清热解毒、健脾益气的效果，其中扶正类中药主要包括炙黄芪，抑癌类中药包括白花蛇舌草、半枝莲。刘思琦[5]归纳总结宋红旗、刘佃温教授临床经验：“扶正”应补益气血，“抑癌”即“祛邪”，应解毒散结、消癥化积，采用自拟方——扶正抑癌方，其中黄芪、山药、白术、当归、茯苓为其扶正药，喜树果、猫爪草、白花蛇舌草为其抑癌药。石海晶[6]等在观察晚期结直肠癌的治疗中选择了健脾抑癌方，其中人参、黄芪、茯苓、白术补益气血、健脾，夏枯草、半枝莲解毒散结。

2.1. 扶正类中药

2.1.1. 人参

人参在《神农本草经》中被封为上品，具有大补元气、复脉固脱、补脾益肺、生津养血、安神益智等功效。现代药理研究，人参中的主要活性成分为人参皂苷[7]，人参皂苷主要分为达玛烷型和齐墩果烷型。孙丹丹等[8]实验发现人参皂苷 Rg3 可通过促进小鼠结肠癌细胞即 CT26 细胞凋亡蛋白的活化来诱导细胞

凋亡,从而杀伤 CT26 细胞。李诗鹏[9]研究发现人参皂苷 Rh2 抑制了 SRCIN1/Wnt 从而达到抑制结直肠癌细胞增殖、迁移的目的,这是通过上调 miR-150-3P 的表达来实现的。除了上述方面,部分研究还表明人参的有效活性成分可以配合结直肠癌患者的放化疗方案,起到增强其疗效、逆转其耐药、降低其毒性等作用[7];可以通过增加肠道菌群的多样性、保护肠道黏膜的完整性,调节大肠癌患者的肠道菌群[10];可以激活免疫功能[10],为结直肠癌患者带来更新颖的辅助治疗思路及策略。

2.1.2. 黄芪

黄芪,也称为黄耆,出自《神农本草经》,其味甘、性微温,具有益气固表、升举阳气、利尿消肿、托毒生肌等功效。《本草纲目》里面这样描述它:“耆,长也。黄耆色黄,为补药之长,故名。”黄芪的活性成分至今已提取出 200 多种,其中最主要的有多糖、黄酮、三萜皂苷类化合物,现代药理表明,黄芪的活性成分在抗肿瘤、抗炎、免疫调节等方面发挥了重要作用[11]。王雅楠等[12]研究黄芪多糖发现其可以调控肿瘤微环境内的肿瘤相关巨噬细胞来完成机体抗肿瘤作用的目的;同时黄芪多糖若和 5-氟尿嘧啶连用可降低结直肠癌患者化疗后引起的胃肠道反应。陆曲折等[13]发现黄芪多糖与顺铂联合用药能上调 miR-10b-5p 及其靶基因 AGPAT3 的表达水平,显著抑制人结肠癌细胞的增殖、迁移并抑制其 EMT 的发生,这进一步说明黄芪多糖与顺铂联用能促进结直肠癌患者化疗敏感性。

2.1.3. 当归

当归,出自《神农本草经》,其味甘、辛,性温,具有补血活血、润肠通便之功效,可用于治疗血虚萎黄、眩晕心悸、肠燥便秘等病证[14]。目前在临床中,中医认为当归为“血中之圣药”。现代药理研究发现,当归所含的当归多糖、有机酸好的挥发油类是其最有影响的活性成分,具有抗肿瘤、抗氧化、调节免疫等作用[15]。杨晓娣等[16]通过研究当归挥发油证明其能通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,降低下游关键蛋白的表达、上调细胞凋亡率,进而抑制结直肠癌细胞的增殖和迁移,并与当归挥发油剂量成正比。杨柳等[17]研究表明当归多糖可以逆转大肠癌细胞顺铂耐药性,其主要机制为下调 miR-10b-5p 的表达并上调 TGFBR2 的表达,这一发现可使当归多糖联合顺铂用药成为辅助结直肠癌患者进行化疗的合理选择。

2.2. 抑癌类中药

2.2.1. 白花蛇舌草

《广西中药志》记载[18]:“白花蛇舌草,味苦、甘,性温,无毒。治小儿疳积,毒蛇咬伤,癌肿。”中医认为白花蛇舌草具有清热解毒、利尿消肿、活血止痛的功效。现代药理研究发现,白花蛇舌草具有抗肿瘤、抗菌、抗炎、抗氧化、免疫调节等作用,其抗肿瘤的有效成分主要包括黄酮类、三萜酸类、多糖类、甾体类等[19]。除了抑制肿瘤细胞增殖以及侵袭和迁移、诱导肿瘤细胞凋亡等[20]这些常规研究外,白花蛇舌草的抗肿瘤作用研究还着眼于抑制肿瘤血管生成。肖云等[21]研究结果表明在一定剂量范围内,白花蛇舌草提取物对小鼠的 CT26 结直肠癌有明显的抑制作用,这可能是通过下调肿瘤组织中血管内皮生长因子的表达、抑制基质金属蛋白酶-2 来实现的。吴仪君等[22]等利用抑制体内自由基氧化能有效减缓肿瘤细胞发生发展这一知识,发现白花蛇舌草乙酸乙酯这一极性部位能较好地抑制人脐静脉内皮细胞管腔形成,说明具有较强的抗氧化能力,从而可以影响肿瘤血管生成。

2.2.2. 半枝莲

半枝莲,味苦、辛,性寒,具有清热解毒、化瘀利尿之功效,可主治疗疮肿毒、虫蛇咬伤等病症。现代研究发现,半枝莲的主要活性成分黄酮类、多糖类等发挥着抗肿瘤、抗病毒、增强免疫力等作用[23]。陶中易[24]研究发现半枝莲总二萜对人结肠癌细胞 HT29 的抑制能力较强,这可能与能下调 Hh 信号通

路中 PTCH、SMO、GLI1 等蛋白水平有关。刘明胜等[25]发现半枝莲醇提取物可通过上调人结肠癌细胞 HCT116 中 Bax 蛋白的表达、下调 Bcl-2 蛋白的表达来诱导癌细胞的凋亡,发挥抑制结直肠肿瘤的作用。齐少冲等[26]研究表明半枝莲种素可通过下调间质表皮转化因子这一原癌基因的表达,影响 PI3K-AKT 通路的磷酸化状态,从而抑制结直肠癌细胞发生发展。

2.2.3. 龙葵

龙葵,首见于《药性论》,其味苦,性寒,具有清热解毒、活血消肿等功效,可用于治疗疔疮、痈肿、丹毒、跌打损伤等[27]。现代药理研究认为,龙葵的主要活性成分包括生物碱类、甾体皂苷类、木脂素类以及黄酮类等,其药理作用主要包括抗肿瘤、抗炎、抗氧化等[28]。卢梦[29]实验发现从龙葵中分离出七个化合物,其中澳洲茄碱拮抗大肠癌细胞效果最佳,其机制在于抑制 I 类 HDAC 即组蛋白去乙酰化酶的表达,然后又对 p53、p21 的表达产生了影响,实现了调控大肠癌细胞凋亡进程来发挥抗肿瘤作用。叶丽芳等[30]利用龙葵正丁醇提取物进行实验发现,其进入细胞后可促进 Caspase-3 的表达,产生凋亡效应,诱导细胞发生 G2/M 期阻滞,改变细胞周期,抑制细胞的有丝分裂,从而发挥抗结直肠癌细胞增殖作用。

3. 结语

中医认为,结直肠癌这一疾病常常与“瘀、毒、虚”这些疾病的证型挂钩,而结直肠癌病程又通常较长,也常常需要手术治疗,于是扶正补虚、抑制癌毒就是我们治疗的重心。“扶正抑癌”即通过补益气血,使正气巩固,攻克癌毒,使积邪渐消,对于术后患者和化疗患者可根据病情加减药物如止泻、止呕等,最终达到治疗大肠癌的目的。

扶正抑癌类中药可以通过抑制结直肠癌细胞增殖和迁移、诱导癌细胞凋亡、调节自噬、调控肿瘤微环境、增强机体免疫功能、逆转化疗药物耐药性、抑制肿瘤新生血管生成等许多机制来发挥抗肿瘤作用。扶正抑癌类中药在临床中的应用越来越重要,但是目前针对扶正抑癌类中药的抗肿瘤机制研究尚不全面,现有的研究很多也局限于细胞或动物实验,缺乏临床试验,而且目前的研究倾向于单体中药的研究,缺乏某些重要的药对的研究。

总之,希望未来能对扶正抑癌类中药及其药对进行更全面、深入的研究,不只是细胞、动物的研究,更要积极开展临床试验,相信这对未来结直肠癌的治疗有着全新的启发。

参考文献

- [1] 谭世鹏,龚红卫,李成银,等.活血化瘀类中药及复方治疗结直肠癌的研究进展[J].湖北中医杂志,2023,45(11):59-62.
- [2] 赵正奇,梁玮钰,杨楚琪,等.从“瘀毒互结”探讨结直肠癌的病机特点和治疗[J].北京中医药大学学报,2023,46(6):869-873.
- [3] 胡嘉芮,渠少博,何晓华,等.扶正抑瘤方联合 mFOLFOX6 治疗对结肠癌患者肠道菌群的影响[J].世界临床药物,2024,45(4):385-390.
- [4] 赵锦燕,朱晓勤,蓝紫林,等.清解扶正颗粒促进凋亡和自噬逆转结直肠癌细胞多药耐药研究[J].世界中医药,2024,19(15):2246-2252.
- [5] 刘思琦.扶正抑癌方联合 XELOX 化疗方案治疗气血两虚型结直肠癌术后的临床疗效观察[D]:[硕士学位论文].郑州:河南中医药大学,2022.
- [6] 史海晶.健脾抑癌方联合热疗治疗晚期结直肠癌(脾气亏虚证)的临床观察[D]:[硕士学位论文].天津:天津中医药大学,2023.
- [7] 杨珊,赵暖暖,杨鑫,等.人参活性成分及药理作用研究进展[J].中医药导报,2023,29(1):105-107,116.
- [8] 孙丹丹,邹宜芳,宋柳,等.人参皂苷 Rg3 诱导结直肠癌细胞凋亡作用研究[J].特产研究,2021,43(5):35-40.

- [9] 李诗鹏. 人参皂苷 Rh2 通过 miR-150-3p/SRCIN1/Wnt 轴抑制结肠癌增殖的机制研究[D]: [博士学位论文]. 兰州: 兰州大学, 2023.
- [10] 杨钰冰, 王亚菁. 人参皂苷抗结肠癌作用及机制的研究进展[J]. 江苏预防医学, 2024, 35(3): 358-361.
- [11] 董立, 丛绍强, 程明丽, 等. 中药黄芪的药理作用分析及临床应用效果[J]. 中国卫生标准管理, 2024, 15(11): 126-130.
- [12] 王雅楠, 归明彬, 屈莲平, 等. 黄芪多糖抑制结肠癌肿瘤微环境 IDO1 的表达增加瘤内 CD8⁺T 细胞浸润[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(17): 4722-4730.
- [13] 陆曲折, 罗永有, 王鑫, 等. 黄芪多糖通过 miR-10b-5p/AGPAT3 分子轴调控结直肠癌细胞顺铂耐药性[J]. 沈阳药科大学学报, 2022, 39(8): 970-978.
- [14] 陈亚平, 关枫. 传统中药当归[J]. 中医药信息, 2016, 33(4): 44-46.
- [15] 周美丽, 韩妮萍. 当归的有效成分及药理作用研究进展[J]. 环球中医药, 2024, 17(7): 1420-1427.
- [16] 杨晓娣, 张微, 张佳思, 等. 当归挥发油对人结直肠癌 HCT116 细胞增殖、迁移的作用机制研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2023, 18(12): 2386-2390, 2396.
- [17] 杨柳, 彭飞, 陆平, 等. 当归多糖对结直肠癌细胞顺铂耐药性的影响及作用机制[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2024, 25(4): 448-453.
- [18] 宋立人. 中华本草(全 10 册) [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999.
- [19] 王婷, 梁艳妮, 侯宝龙, 等. 白花蛇舌草化学成分及其抗肿瘤活性研究[J]. 天然产物研究与开发, 2022, 34(8): 1281-1288, 1300.
- [20] 袁源见, 王小青, 陈超, 等. 白花蛇舌草抗肿瘤药理作用研究进展[J]. 黑龙江农业科学, 2020(4): 130-134.
- [21] 肖云, 伍治平, 金从国, 等. 白花蛇舌草提取物抗小鼠结直肠癌血管生成的实验研究[J]. 昆明医科大学学报, 2013, 34(10): 53-57.
- [22] 吴仪君, 刘小芳, 李万忠, 等. 白花蛇舌草不同极性部位抗血管生成及抗氧化活性研究[J]. 中医药导报, 2018, 24(17): 50-54.
- [23] 李香香, 王振, 杨星, 等. 半枝莲抗肿瘤的信号通路研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(4): 248-253.
- [24] 陶中易. 半枝莲总二萜抗结肠癌作用和机制研究[D]: [硕士学位论文]. 杭州: 浙江省医学科学院, 2023.
- [25] 刘明胜, 陈文超, 蔡颖畅. 半枝莲醇提取物调控 circ_0092283/miR-198 对结直肠癌细胞克隆形成和凋亡的影响[J]. 中国药师, 2021, 24(9): 1606-1611.
- [26] 齐少冲, 王紫静, 邓昭敏, 等. 半枝莲种素抗结肠癌作用机制的生物信息学分析与实验验证[J]. 成都医学院学报, 2024, 19(2): 201-208.
- [27] 胡港, 俞赞丰, 邓羿馥, 等. 经典名方中龙葵的本草考证[J]. 中国野生植物资源, 2024, 43(3): 101-109.
- [28] 刘辰旺, 李鑫, 但林蔚, 等. 龙葵化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. 现代中医药, 2023, 43(4): 105-117.
- [29] 卢梦. 以活性为导向的龙葵化学成分分离、鉴定及抗结肠癌作用及机制研究[D]: [博士学位论文]. 长春: 长春中医药大学, 2023.
- [30] 叶丽芳, 高卓维. 龙葵正丁醇提取物抗人结直肠癌 SW480 细胞增殖及其作用机制研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(3): 356-358, 363.