

溃疡性结肠炎相关癌变危险因素及四君子汤干预探微

陈柏辉, 黄小艺*

防城港市中医医院脾胃病科, 广西 防城港

收稿日期: 2024年3月21日; 录用日期: 2024年5月17日; 发布日期: 2024年5月29日

摘要

溃疡性结肠炎相关癌变(Ulcerative Colitis Associated Carcinogenesis, UCAC)作为溃疡性结肠炎的一个严重进展方向, 随着发病率的升高, 近年来引起了诸多学者的关注, 但是对其危险因素尚未有一致的定论。祖国医学认为脾虚为溃疡性结肠炎相关癌变发病的重要病机, 运用四君子汤对其进行干预亦有一定的研究基础, 现围绕溃疡性结肠炎相关癌变危险因素及四君子汤干预研究做一综述。

关键词

溃疡性结肠炎相关癌变, 四君子汤, 危险因素

Risk Factors of Ulcerative Colitis Associated Carcinogenesis and Intervention Progress of Sijunzi Decoction

Baihui Chen, Xiaoyi Huang*

Department of Spleen and Stomach Diseases, Fangchenggang Traditional Chinese Medicine Hospital, Fangchenggang Guangxi

Received: Mar. 21st, 2024; accepted: May 17th, 2024; published: May 29th, 2024

Abstract

Ulcerative colitis associated carcinogenesis (UCAC) is a serious progress direction of ulcerative colitis. With the increase of incidence rate, it has attracted the attention of many scholars in recent years, but there is no consistent conclusion about its risk factors. Traditional Chinese medicine

*通讯作者。

believes that spleen deficiency is an important pathogenesis of ulcerative colitis related carcinogenesis, and there is also a certain research basis for the intervention of Sijunzi Decoction. This paper summarizes the risk factors of ulcerative colitis related carcinogenesis and the intervention research of Sijunzi Decoction.

Keywords

Ulcerative Colitis Associated Carcinogenesis, Sijunzi Decoction, Risk Factors

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. 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病变局限于大肠黏膜及黏膜下层的慢性非特异性炎症性疾病,以腹痛、腹泻、黏液脓血便为发病表现,起病原因及发病机制复杂,具有治愈难、易复发、癌变倾向等特点[1] [2] [3]。UC 发病与地区经济及生活水平呈正相关,随着社会主义建设进入新时代,生活水平提高,UC 在我国居民中发病率明显提高,达到 1.16‰ [4] [5]。基于 UC 背景下出现的结直肠癌变,称为 UC 相关性癌变(Ulcerative colitis associated carcinogenesis, UCAC),“炎症-不典型增生-癌变”为该病的病理模式[6]。

UC 可归为中医学“痢疾、泄泻”范畴论治,因饮食不节、劳倦内伤、素体脾肾不足而致运化失司,水湿内停,日久化为湿热,加之气血不调而成痢疾、泄泻。由此可知,UC 的病本在于脾虚,诚所谓“泄泻之本,无不由于脾胃”,此贯穿于 UC 之始末,故治疗应以益气健脾为要。但湿热毒邪亦常常阻滞肠道,难以速祛,经云:“湿性黏滞而不爽”,日久经络壅塞,化为瘀血,痰瘀互结,损伤肠络,“初病在经,久病入络”,此之谓也。既明脾胃亏虚为 UC 致病之本,迁延不愈,导致大肠传导异常,气滞、血瘀、痰凝,与邪毒互结,兼有素体气血失养、脾虚胃弱,正愈虚邪愈盛,而致“积聚”与“癌变”[7] [8]。故而本病治疗是一个漫长、复杂的过程,当抓住治疗的根本,徐徐图之。

2. 溃疡性结肠炎相关癌变危险因素

UC 癌变的发生与诸多危险因素关系密切,主要包括病史长短、病变累及范围、结肠癌家族史、肠道异形增生、炎性物质释放、合并并发症等。

2.1. 病程

美国胃肠病协会(AGA)的一项 meta 分析向我们直观的展示了 UCAC 的发病率与 UC 病程的长短是正相关的:在 UC 起病的 10 年至 30 年间,UCAC 的发生率由 2%增长至 18% [9]。相比较之下,亚洲人群则较西方人群有较明显的降低,病程 10 年、20 年、30 年的 UCAC 累计发病率分别为 0.02%、4.81%、13.91%,但仍高于普通人结肠癌的发病率[10]。我国 UC 人群的调查研究显示:患病 10 年结直肠癌的发生率为 1.15%,20 年为 3.56%,30 年以上达 14.36% [11]。有学者收治的 3 例 UCAC 的病程均超过了 10 年,经治疗预后仍较差[12]。

2.2. 病变范围

据不完全统计,75%以上发生结直肠癌变的患者炎症浸润范围累及左半结肠及以上肠段甚至全结肠

[7]。令人堪忧的是,有数据显示病变累及全结肠的 UC 患者演变为 UCAC 的发病率与普通人群结直肠癌发病比高达 14.8,多中心跟踪调查后亦认为全结肠癌变患者癌变率较高[13]。

2.3. 结直肠癌家族史

结直肠癌家族史作为 UC 癌变风险因素之一已成为一个基本的共识,若父母、子女及兄弟姐妹中有结直肠癌患者,则该 UC 患者癌变发生率则成倍增加;更为让人担心的是,亲属患结直肠癌越年轻则危险程度越高[14],若有小于 50 岁亲缘系数为 0.5 的亲属被诊断为结直肠癌,则癌变风险为普通人的 9 倍[7]。UC 患者镜下观察到结节样、不规则样隆起,组织活检出现低度或中度不典型增生提示发生癌变的危险性极高,需要进行长期的镜检跟踪,若有进展趋势应及早进行干预[15]。

2.4. 合并原发性硬化性胆管炎

上世纪九十年代初, Broome 等[16]首次公开报道了 UC 合并原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)的患者发展成结直肠肿瘤的风险较未合并 PSC 的风险高。PSC 可导致严重慢性胆汁淤积性,次级胆汁酸在过多分泌并进入道内,激活脱氧胆酸等途径并发挥作用:一方面干扰直肠隐窝细胞的生物进程,使其增殖、分化、凋亡出现紊乱,脱氧胆酸介导的激活蛋白-1 通过信号传导系统和基因表达被激活;另一方面,结肠上皮细胞受次级胆汁酸的细胞毒性刺激,抗凋亡的特性展现,并引起发育异常,两者均提高了发生结直肠肿瘤的风险[17]。随着研究的深入,UC 患者合并 PSC 的癌变发病风险性较普通患者成倍增加这一观点受到学界广泛认可[18]。

2.5. 饮食因素

UC 发生时,肠道功能下降,叶酸及维生素 B12 的吸收较正常时变得困难,促进了肠道的炎症反应,其水平较正常组下降约 50% [19]。在饲料中提高脂肪含量,结肠炎小鼠食用后结肠局部镜下可见炎性细胞浸润较普通饮食小鼠重,表明高脂饮食可加速 UC 的诱发。脂类进入消化道后分解出次级胆汁酸、硫化氢等产物,破坏肠道微环境的动态平衡,激活肠道大麻素系统,拮抗紧密连接蛋白 ZO-1, occludin 等的表达,肠黏膜细胞间隙紧密性下降,皮细胞旁路通透性增高,脂多糖通过肠黏膜屏障的间隙进入体循环,引起内毒素血症及全身慢性低度炎症。除此之外,高脂饮食亦可引起肠道有益菌群减少,菌落失衡,促进炎症因子 IL-6、TNF- α 表达,肠粘膜炎症因此加重。炎症的不断累积可导致不典型增生的发生,甚至诱发癌变[20] [21]。

3. 溃疡性结肠炎相关癌变发病机制及当前治疗困境

UCAC 的发病机制目前仍在探索中,学术界普遍认为与染色体和微卫星的不稳定、炎症因子的反复刺激、Cp G 岛的甲基化及非整倍体的出现相关[9]。色素内镜、窄带成像技术、全谱内镜技术可以显著提高 UCAC 的筛查成功率,提高检出率,减少漏诊[22]。西医主要应用熊去氧胆酸、叶酸、5-氨基水杨酸、益生菌降低 UC 向 UCAC 转变的风险,虽有所成效,但仍面临提高 UC 肠黏膜修复质量,减缓由“炎症-不典型增生-癌变”演变过程这一棘手问题[8]。

4. 四君子汤治疗进展

4.1. 四君子汤功效

UCAC 迁延难愈,则脾胃愈虚。明末医家张璐曰:“气虚者,补之以甘,参、术、苓、草,甘温益胃……故凡病久虚不愈,诸药不效者,惟有益胃、补肾两途。”益气健脾类方药四君子汤首载于《太平惠民和剂局方》,为治疗脾胃气虚的基础方药,组成为党参、白术、茯苓、炙甘草。方中以甘温之人参

益气补中为君; 白术健脾燥湿为臣; 佐以茯苓渗湿健脾; 炙甘草甘缓和中为使。四味皆为甘润平和之品, 温而不燥, 补而不峻, 诸药合用共奏益气健脾、扶正培元之效从而发挥干预 UC 向 UCAC 转化的作用。

4.2. 四君子汤药理研究

4.2.1. 保护肠道黏膜

肠道黏膜屏障包括机械屏障、化学屏障、免疫屏障及生物屏障 4 部分。内源性或外源性因素损伤肠黏膜后使其功能障碍, 紧密连接蛋白移位, 致病因素透过屏障进入肠内, 从而诱发或引起各种弥散性炎症、感染、血运障碍性或坏死性病变等肠病[23]。不仅如此, 肠道免疫系统亦会失衡, 大量炎症细胞浸润, 放射性刺激致炎因子释放引起肠上皮细胞坏死、脱落[19]。四君子汤对于肠黏膜屏障的作用机制有四[24][25][26]: ① 激活端粒酶活性, 增加端粒表达, 上皮细胞恢复正常凋亡程序, 凋亡与更新之间的天平得到平衡, 提高紧密连接的完整性, 修复黏膜屏障, 使分子难以通过肠上皮; ② 四君子汤有效成分透过肠黏膜后可拮抗 MUC-2 蛋白及其 mRNA 呈的下降, 增加肠黏膜对葡萄糖的吸收, 神经上行传导促进胃酸及胃蛋白酶的分泌, 化学屏障功能得到增强; ③ 拮抗肠道黏膜 CD3+、CD8+T 细胞分泌并诱导 CD4+T 细胞水平升高, 肠黏膜相关淋巴细胞中 PP 结数量, 肠道免疫屏障得到维持; ④ 促进肠道优势菌群活性及生长速度, 修复生物屏障。

4.2.2. 干预 Wnt/ β -Catenin 通路

在 UCAC 形成的过程中, 抑癌基因 APC 的突变及血管内皮生长因子(VEGF)的转录有着举足轻重的地位[27]。APC 基因发生突变, 活性降低, 产生的 APC 蛋白长度不足生物学活性缺乏。 β -catenin 无法与 APC 蛋白进行结合, 成为游离体, 穿越内质网, 迁移到细胞核内, 最终激活下游原癌基因如 c-Myc、Cyclin 的表达。Wnt/ β -catenin 通路下游重要的靶基因之一便是 VEGF, 拮抗其表达可阻断该通路介导的血管内皮细胞的增殖及血管重塑, 使溃疡面难以修复[28]。葛韵芝[29]等通过网络药理学分析猜测四君子汤通过抑制 VEGF 通路影响肠道癌变组织的耐药性。动物实验表明, 四君子汤可能抑制 Wnt/ β -catenin 通路的表达, 促进结肠癌细胞凋亡[30]。

4.2.3. 调控细胞自噬

自噬通过抑制炎症小体活性, 负性调控炎症反应, 其原理是自噬扮演着内损蛋白质和细胞器的角色并破坏细胞内病原体达到调控细胞作用[31]。在炎症的持续刺激下, 活性氧(ROS)大量释放, 被“警报器”炎症小体发现并识别, 激活 caspase1, 反应性促进炎症因子(如白细胞介素-1 和白细胞介素-18)分泌, 炎症细胞浸润, 促使邻近细胞发生基因突变, 诱导细胞癌变, 促进肿瘤细胞增殖、生长和转移, 肿瘤细胞抗凋亡能力增强。体外细胞实验亦证实, 四君子汤含药血清可诱导 SW480 细胞自噬, 减轻炎症反应[32]。

肠癌癌变组织中 Beclin1 表达相较于癌旁组织升高, 但未引发过度自噬现象, 起着保护作用使肿瘤可以抵御不良环境的作用[33]。其中 LC3 是一种主要存在于细胞质的自噬体膜上的自噬体结构, 目前已知包括 I 型和 II 型, 与自噬功能密切相关[34]。在葡聚糖硫酸钠(DSS)联合二甲胍(DMH)诱导的结肠炎相关性结肠癌中, 自噬相关基因 Beclin-1、LC3B-I/LC3b-I 的高表达与小鼠 UCAC 的发生呈负相关[35]。

5. 小结

当前, UC 在我国的发病率愈发增高, 患病人群受其困扰愈来愈深, 除腹痛腹泻及粘液脓血便等症状的持续发作外, 并发症及癌变的预防成为疾病转化的关键。UCAC 的预防及治疗面临着巨大的困难, 尤其是抑制“炎-癌”转化的这一棘手问题。UCAC 的发病与病程的长短、疾病范围、家族史、合并症等因素密切相关, 给防治带来了极大的困难。四君子汤作为健脾益气第一方, 后世健脾诸方大多由其化裁或作为底方, 如六君子汤、参苓白术散及补中益气汤等, 其功在健脾益气切合 UCAC 防治之准绳, 若能

长期运用能够有效地发挥其治疗及预防作用,但是依然存在着不少问题:① 大部分的研究为基于动物模型的基础研究,缺乏相应的临床研究,终究与临床试验存在一定的差距,可能是病例数基数小,无法开展多中心合作,病情不稳定所导致;② 对于相关危险因素的研究缺乏大样本、多中心、长期跟踪,大部分停留在小样本、部分病例停留在观察层面;③ 对于四君子汤的药理研究尚不够深入,未能丰富药理理论与临床验证相结合的内容,对临床的指导效果较小;④ 由 UC 向 UCAC 转化的发病机制未能明晰,当前在治疗上尚未能取得决定性的突破。

尽管当前在 UCAC 的病理生理研究及防治上均面临着诸多的不足,但是我们仍在探索四君子汤防治 UCAC 的道路上一步一个脚印艰难地探索着,坚信,在未来中医定能诠释自己的科学之处,为 UCAC 的中医药干预提供更加科学的依据。

基金项目

广西科技重大专项(桂科 AA17202031)。

参考文献

- [1] 崔畅婉, 孙峥嵘. 溃疡性结肠炎发病机制研究进展[J]. 现代免疫学, 2019, 39(1): 77-81.
- [2] 谢晶日, 陈善涛, 刘芝伟. 溃疡性结肠炎发病机制研究进展[J]. 海南医学院学报, 2022, 28(23): 1835-1840. <https://doi.org/10.13210/j.cnki.jhmu.20210430.002>
- [3] Jean-Frédéric, C., et al. (2017) The Safety of Vedolizumab for Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *Gut*, **66**, 839-851. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-311079>
- [4] 李学锋, 彭霞, 周明欢. 我国炎症性肠病流行病学研究进展[J]. 现代消化及介入诊疗, 2020, 25(9): 1265-1267.
- [5] 刘笃佳, 王媛媛, 马旭. 溃疡性结肠炎的流行病学研究进展[J]. 中国烧伤创疡杂志, 2017, 29(3): 214-217.
- [6] 吕忠霖, 陈国江. 溃疡性结肠炎癌变机制的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2016, 23(6): 852-857.
- [7] 高秀, 朱云清. 溃疡性结肠炎癌变的危险因素及干预研究进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2018, 39(1): 81-83.
- [8] 卫珮如, 白杨, 王继德. 溃疡性结肠炎癌变监测的研究进展[J]. 现代消化及介入诊疗, 2018, 23(1): 127-131.
- [9] Santiago, P., Coelho-Prabhu, N., Lennon, R., Rui, S., Rajauria, P., Friton, J., Raffals, L.E., Deepali, F., Daoud, N., Farraye, F.A., Tuck, J., Malik, T., Leleiko, N.S., Shapiro, J., Shah, S.A., Sands, B.E. and Ungaro, R.C. (2024) Baseline Clinical Factors Are Associated with Risk of Complications in Crohn's Disease: Appraisal of the American Gastroenterological Association Clinical Care Pathway. *The American Journal of Gastroenterology*, **119**, 147-154. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002498>
- [10] Farraye, F.A., et al. (2009) AGA Technical Review on the Diagnosis and Management of Colorectal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, **138**, 746-774.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.12.035>
- [11] Bopanna, S., et al. (2017) Risk of Colorectal Cancer in Asian Patients with Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **2**, 269-276. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30004-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30004-3)
- [12] Gong, W., et al. (2012) Risk of Ulcerative Colitis-Associated Colorectal Cancer in China: A Multi-Center Retrospective Study. *Digestive Diseases and Sciences*, **57**, 503-507. <https://doi.org/10.1007/s10620-011-1890-9>
- [13] 张文宇, 贾燕, 杨善兵, 金鹏, 陆晓娟, 王继恒, 李世荣, 盛剑秋. 溃疡性结肠炎相关肿瘤 3 例诊疗报道并文献复习[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2021, 30(2): 174-178.
- [14] 顾焱晖, 韩广森, 张世甲, 赵玉洲, 李剑, 马鹏飞, 曹养辉, 霍明科. 溃疡性结肠炎相关性结直肠癌的危险因素分析[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(7): 736-740.
- [15] Andersen, N.N. and Jess, T. (2013) Has the Risk of Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease Decreased? *World Journal of Gastroenterology*, **19**, 7561-7568. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i43.7561>
- [16] 沙立娜, 李楠, 王艳梅, 张林, 朱超慧, 吴智明, 辛丽敏, 苏丽. 溃疡性结肠炎相关癌的回溯性探讨[J]. 标记免疫分析与临床, 2014, 21(2): 145-147, 150.
- [17] Broomé, U., Lindberg, G. and Löfberg, R. (1992) Primary Sclerosing Cholangitis in Ulcerative Colitis—A Risk Factor for the Development of Dysplasia and DNA Aneuploidy? *Gastroenterology*, **102**, 1877-1880. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)90308-L](https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)90308-L)

- [18] 赵春山, 王彬, 张莉莉, 王邦茂. 熊去氧胆酸对原发性硬化性胆管炎合并溃疡性结肠炎患者发生结直肠肿瘤影响的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2018, 27(12): 1446-1448.
- [19] 薛雄燕, 朱嫦琳, 潘练华, 黄少珍, 李炜煊. 血浆同型半胱氨酸、叶酸和维生素 B12 在溃疡性结肠炎中的应用[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(3): 435-436.
- [20] 郑晗晗, 江学良, 王胜. 原发性硬化性胆管炎与炎性肠病合并结直肠肿瘤关系的研究进展[J]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2016, 6(4): 170-174.
- [21] 周凤, 刘维新, 于艳红, 邢俊伟, 杨慧珊, 李虹, 兰雨桐. 高脂饮食对 AOM/DSS 诱导的小鼠不同周期溃疡性结肠炎的影响及白细胞介素 6 的改变[J]. 中国医科大学学报, 2017, 46(3): 232-237.
- [22] 陈轶楠, 刘维新, 邓秋萍, 杨美琪, 来爽, 梁增, 李雪梅. 高脂饮食对炎症性肠病影响研究进展[J]. 临床军医杂志, 2020, 48(7): 868-870.
- [23] 贾丹丹, 戚文娟, 程莉, 程丽, 周长江. 溃疡性结肠炎相关性结直肠癌的危险因素及癌变机制[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(3): 720-722.
- [24] 周文鹏, 白爱平. 炎症性肠病常见基因多态性[J]. 胃肠病学, 2018, 23(3): 177-180.
- [25] 邹孟龙, 宁芯, 陈雅璐, 黄晓燕. 四君子汤介导肠道黏膜屏障防治溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 中医药导报, 2020, 26(10): 134-137.
- [26] 毛堂友, 裴文静, 史瑞, 赵兴杰, 王志斌, 陈晓伟, 陈晨, 石磊, 谭祥, 孙中美, 丁庞华, 李军祥. 清肠温中方促进 DSS 诱导溃疡性结肠炎大鼠结肠 claudin-1、claudin-4 表达修复肠黏膜屏障的机制研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2018, 20(7): 1232-1237.
- [27] 欧阳庆武, 费雁, 魏运姣, 段青. 四君子汤对结肠癌小鼠肠道菌群及免疫功能的调节作用[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(21): 4819-4823.
- [28] 邹孟龙, 黄晓燕, 宁芯, 陈雅璐. 基于 Wnt/ β -catenin 信号通路概述中药防治溃疡性结肠炎及其相关癌变[J]. 亚太传统医药, 2020, 16(12): 198-201.
- [29] 程华, 孙芳玲, 艾厚喜, 张丽, 蒋莹, 王文. Wnt 信号通路与血管发生研究进展[J]. 神经药理学报, 2011, 1(6): 60-63.
- [30] 葛韵芝, 许寅, 丁超. 基于网络药理学分析四君子汤治疗结直肠癌的作用机制[J]. 西部中医药, 2021, 34(8): 84-90.
- [31] 马漪, 谢琼. 四君子汤对结肠癌肝转移小鼠 Wnt/ β -catenin 信号通路的抑制作用研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(30): 3322-3327.
- [32] 罗连响, 黄芳芳, 吴锐剑, 黄宇戈. 杨梅素通过诱导巨噬细胞自噬抑制 NLRP3 炎症小体激活[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(15): 1809-1813, 1819.
- [33] 黄晓燕, 王萌, 刘礼剑, 郑超伟, 刘熙荣, 李生发. 四君子汤含药血清对 RNA 干扰后的大肠癌 SW480 细胞超微结构、端粒长度及 h TERT 表达的影响[J]. 江苏中医药, 2019, 51(3): 78-82.
- [34] 何双, 吴淑华, 胡金龙, 温菲菲, 孙晨博. 自噬调控因子 beclin1 及 mTOR 在大肠腺瘤癌变过程中的表达及意义[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(7): 920-926.
- [35] 刘丽霞, 张路, 杨丽. 胃癌组织中 miR-184、Beclin1、LC3B 的表达及临床意义[J]. 山东医药, 2021, 61(13): 29-32.