中医药治疗局部可切除胃癌的现状与思考

匡子禹^{1,2}, 王佳曦¹, 曹璐畅¹, 李杰¹

(1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053)

摘要:我国是胃癌的高发国家, 中医药作为局部可切除胃癌的围手术期重要替代疗法之一, 如何进一步发挥中医药的独特优势, 从而提高局部可切除胃癌术后患者的生存获益以及生活质量, 并且在成本-效益比上发挥优势, 是目前亟待探索的临床问题; 文章通过分析目前局部可切除胃癌的治疗难点和中医药治疗的研究进展, 初步提出了以下研究策略: 加强胃癌辨证的规范化、重视中医药的术前术后的全方位干预、利用中医信息化和大数据挖掘提高循证医学证据等级、在确定临床疗效的基础上, 进一步探究其分子机制, 深层探究其治疗通路及靶点, 以期为中医药治疗局部可切除胃癌的研究提供思路。

关键词: 胃癌; 围手术期; 中医药

中图分类号: R273 文献标志码: A 文章编号: 1000-1719(2024)12-0211-05

Current Status and Thinking of Traditional Chinese Medicine in Treatment of Locally Resectable Gastric Cancer

KUANG Ziyu^{1,2}, WANG Jiayi¹, CAO Luchang¹, LI Jie¹

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

2. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

Abstract: China is a high-risk country for gastric cancer, and traditional Chinese medicine is one of the important alternative therapies for local resectable gastric cancer during the perioperative period. How to further leverage the unique advantages of traditional Chinese medicine to improve the survival benefits and quality of life of patients with local resectable gastric cancer after surgery, and to play an advantage in cost-effectiveness ratio, is currently an urgent clinical issue that needs to be explored. The article analyzed the current treatment difficulties of locally resectable gastric cancer and the research progress of traditional Chinese medicine treatment, and proposed the following research strategies: strengthening the standardization of gastric cancer syndrome differentiation, emphasizing the comprehensive intervention of traditional Chinese medicine before and after surgery, using traditional Chinese medicine information technology and big data mining to improve the level of evidence-based medicine, further exploring its molecular mechanism, deep exploring its treatment pathway and targets on the basis of determining clinical efficacy, in order to provide ideas for the research of traditional Chinese medicine treatment of locally resectable gastric cancer.

Keywords: gastric cancer; perioperative period; traditional Chinese medicine

胃癌 (gastric cancer, GC) 是全世界第五大恶性肿瘤, 每年新增病例超过 100 万, 同时也是癌症相关死亡的第三大常见原因^[1]。GC 高发于亚洲、南美洲、非洲南部及东欧等地区, 其中我国 GC 的发病率常年位居前列^[2]。对于晚期发生远处转移且无法手术的患者, 主要以姑息治疗为主, 因此治疗的重心主要集中在局部可切除胃癌 (locally resectable gastric cancer, LRGC) 患者, 其目的是通过降低肿瘤分期, 改善病理反应, 提高 R0 切除率和降低局部和远处复发的风险来提高总生存期。围手术期化疗 (术前 + 术后化疗) 的模式在一定程度上增加了根除率, 改善预后, 然而其 5 年生存率仍然无法突破 50%^[3]。中医古籍对于 GC 及其复发转移的描述多有涉及, 不少中医医家在治疗 LRGC 方面积累了系统且有效的临床经验。如今肿瘤治疗已趋

于综合治疗, 中医药以其个体化、整体性、多效应的治疗优势, 通过纠正机体的阴阳失调, 去除肿瘤复发转移因素^[4], 能够达到抗肿瘤、减毒增效的作用, 在病灶缓解率、改善率、生存质量、减轻化疗不良反应以及 3~5 年生存率方面具有明显优势^[5], 在一定程度上能有效防止 GC 术后复发转移。本文拟通过梳理和总结中医药治疗 LRGC 的现状, 分析其在防治术后转移复发方面的机遇与挑战, 以求推动中医药理论落地于临床实践, 更好地验证中西医结合综合治疗 LRGC 方案, 探索具有中医特色的新路径。

1 LRGC 的治疗难点

对于已经出现远处转移或无法手术切除的 GC 患者, 目前的治疗方案主要以姑息治疗为主, 而外科手术或内镜切除是治疗 LRGC 的主要手段^[3], 内镜下黏膜

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82074402); 中国中医科学院科技创新工程项目 (CI2021A01802) - 重大攻关项目

作者简介: 匡子禹 (1994 -), 男, 湖南耒阳人, 博士在读, 研究方向: 恶性肿瘤的中医药临床与研究。

通讯作者: 李杰 (1971 -), 河北保定人, 主任医师, 博士研究生导师, 博士, 博士后, 研究方向: 恶性肿瘤的中西医结合临床与研究, E-mail: drjieli2007@126.com。

切除术以及内镜下黏膜下层切除术现已被确立为大多数 LRGC 病例的治疗方法^[6-7],被包括中国临床肿瘤协会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) 在内的指南所推荐^[8]。

随着生物科学的不断发展,LRGC 的治疗从手术的单一模式转向多学科联合模式,以提高 R0 及 D2 切除率,延长总生存期,多项国内外临床研究奠定了围手术期化疗在可切除胃癌的治疗地位^[9-10]。围手术期化疗可提高 IB 期或更高 GC 患者的生存率,其目的是通过降低肿瘤分期,改善病理反应,提高 R0 切除率和降低局部和远处复发的风险来提高总生存期^[11]。2023 年 CSCO 指南中明确指出 D2 切除联合术后辅助化疗是分期较早的 GC 患者的标准治疗方式,对于 III 期以上的 LRGC 患者可使用围手术期化疗,同时推荐替吉奥单药,替吉奥 + 奥沙利铂 (SOX) 或奥沙利铂 + 卡培他滨 (XELOX) 作为一线围手术期化疗方案。

虽然早期筛查的增加在某种程度上提高了手术的根本除率,同时围手术期治疗也从一定程度上改善了 LRGC 患者的预后。有研究显示,手术治疗的 IA 和 IB 期肿瘤的 5 年生存率可达 60% ~ 80%,然而,接受手术的 III 期及以上 GC 患者的 5 年生存率仍然不足 50%^[12-13]。靶向治疗及免疫治疗的兴起从一定程度上弥补了传统放化疗的不足,然而靶向、免疫治疗存在耐药性,同时在传统化疗 + 靶向/免疫治疗的模式下,其不良事件的发生率升高^[14],降低了患者的生活质量及依从性,另外靶向/免疫治疗有着严格的适用人群以及高昂的治疗费用,使其难以在成本 - 效益比显现优势^[15-16]。因此如何进一步提高 LRGC 患者的临床疗效,预防复发转移,并且缓解围手术期治疗所带来的不良反应,是目前亟待解决的临床问题。

2 中医对 GC 及其术后复发转移病机的认识

GC 属于中医“积聚”“癥瘕”“伏梁”“反胃”“噎膈”“胃脘痛”等范畴,《灵枢·五变》言:“人之善病肠中积聚者……皮肤薄而不泽,肉不坚而淖泽……脾胃之间,寒温不次,邪气稍至,蓄积留止,大聚乃起。”此处“皮肤薄、肉不坚”强调人体正气虚弱,抗邪无力,论述了 GC 的病因病机多与脾胃虚弱,脏腑气机不畅,气血失和,虚实寒热错杂有关^[17]。一些相关记载如“传舍”“伏邪”等词描述了机体在正气虚损情况下,邪气由浅入深传变的过程,与 GC 转移和复发的情形相似^[18]。

GC 患者术后多见神疲乏力、少气头晕、纳差、喜热饮、舌淡苔白、脉沉弱等症状,与《金匱要略》中“目眩、发落、脉极虚芤迟”等对于“虚劳”病的描述类似。江澄等^[19]发现 GC 根治术或姑息术后脾虚证、血虚证明显增加,多由于手术及麻醉的创伤损伤机体正气,导致胃气虚衰、脾阳不振,脾虚则气血生化无源,形成类似虚劳之状^[20]。同时由于化疗药物多为寒毒之邪,术后辅助治疗则更伤阳气。天运当以日光明,阳气虚衰则温化无力,阴凝成形,癌毒积聚,邪毒侵淫诸脏腑,发为转移灶。对于 GC 复发转移而言,《瘟疫论》中“伏邪”的概念与癌症复发定义相近,其病机关键在于伏邪留滞、潜伏体内。余毒未尽,伏邪隐匿,待正虚气陷严重时而发为患,形成复发转移灶。由此可见,中医对于复发与转移的共识与现代医学“种子 - 土壤”学说类似,“种子”即癌细胞,在中医为癌毒邪气及痰、湿、瘀等诸多病理因素,“土壤”即肿瘤微环境和远处器官

(转移)微环境,在中医为脏腑器官的生理特性及机体正气盛衰的情况^[21]。其本质为正邪交争过程中正虚邪盛、邪毒侵淫或伏而蜂发,正如《医宗必读·积聚》所言:“积之成也,正气不足,后邪气踞之。”

在此背景下,多数医家强调通过扶助正气,祛除邪气或病理因素论治 GC 术后转移复发,重在“以平为期”与“先安未受邪之地”。刘沈林教授认为 GC 多由脾胃损伤、气虚血瘀、胃络失养、癌毒凝聚所致,中医以扶正为主,兼清余毒的关键时机在于 GC 术后、化疗后至出现复发转移的空窗期,能够提升机体免疫力、有效降低复发转移率^[22]。朱广辉等^[23]总结李杰教授治疗 GC 的临床经验认为,GC 患者转移复发与湿热密切相关,正气亏虚、湿热深伏、藏于脏腑为术后复发转移的关键,并提出临床可根据湿热之邪在卫气营血各阶段的传变过程分期论治,建立个体化诊疗思路。林丽珠教授强调 GC 具有升降失常、虚实夹杂、易旁他脏的特点,故临床诊治以扶助胃气为主,辅以疏肝理气、化痰祛瘀解毒疗法,同时通过补益脾肾防止癌毒侵淫他脏^[24]。

3 中医药治疗 LRGC 的研究进展

现代分子分类揭示了多种信号通路(包括 EGFR/HER2、p53、PI3K/Akt、免疫检查点通路和细胞黏附信号分子)在 GC 发生、进展、转移和治疗反应中发挥的重要作用^[25-26],这些生物标志物和分子分类极大地丰富了对 GC 发病机制、诊断及治疗的认知。基于现有研究对中医药干预 GC 的生物学内涵也在进一步探究中。现有的研究显示中药具有多靶点、多通路的特征,即通过多种通路及分子机制,重塑肿瘤免疫微环境^[27-28],促进 GC 细胞自噬及凋亡^[29],抑制细胞增殖周期、上皮间充质转化^[30]以及血管生成^[31-32]。目前针对恶性肿瘤所开发的中成药已有数十种,其中贞芪扶正颗粒、苦参注射液、艾迪注射液、参麦注射液等更是广泛应用于 GC 的治疗当中,并且多项临床研究已经证实其疗效及安全性。基于中医药方案的 GC 围手术期治疗的临床研究日益增多,多项临床研究证实中医药具有增效减毒、改善免疫细胞水平以及改善胃肠道症状等,具有广泛的应用前景。

3.1 改善机体免疫功能 肿瘤浸润淋巴细胞在瘤内比例在肿瘤的进展中具有重要的指导意义^[33],例如 CD4⁺、CD8⁺ 细胞水平以及 CD4⁺/CD8⁺ 与 GC 患者预后密切相关^[34]。有荟萃分析显示,瘤内高水平淋巴细胞浸润与胃癌患者更好的总生存期相关^[35]。中医药的干预作用并不局限于 GC 细胞本身,更侧重于通过调控肿瘤赖以生存的内环境,尤其重塑肿瘤免疫微环境,从而实现杀伤肿瘤细胞的作用。对于中医药如何改善 GC 术后患者 T 细胞亚群比例,目前已有临床研究显示,复方斑蝥胶囊联合 XELOX 辅助化疗可有效改善外周血 T 淋巴细胞亚群(提升 CD3⁺、CD4⁺ 细胞水平),同时相比于单纯使用 XELOX 辅助化疗,其复发转移率显著下降($P < 0.05$)^[36]。二陈平胃散联合辅助 SOX 化疗以及六君子汤联合肠内营养均可有效抑制 Th1/Th2 漂移^[37-38]。四君子汤、补中益气汤等健脾类方剂可有效改善 GC 术后患者外周血 T 细胞亚群的比例,并且提高外周血免疫球蛋白 IgA、IgG 和 IgM 的水平^[39-41]。

3.2 抑制血管生成 另外一方面,血行转移是 GC 主要转移的方式之一,作为血管生成的特异性刺激因子,血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor,

VEGF)与基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)可直接刺激肿瘤血管内皮细胞,促进内皮细胞增殖迁移,进一步诱导血管生成^[42-43];作为靶向治疗的重要靶点之一,目前基于 VEGF 及其靶点设计的靶向药物已经有十余种。有临床研究显示,参麦注射液^[44]、益气补肾方(黄芪、茯苓、女贞子、枸杞子、猪苓、莪术、半枝莲、藤梨根、薏苡仁、八月札、大枣、炙甘草)^[45]、益气健脾方(黄芪、党参、白术、淮山药、茯苓、鸡血藤、姜半夏、熟地黄、甘草、白花蛇舌草)^[46]可有效抑制 VEGF 及 MMPs 的表达,抑制血管生成,进一步抑制胃癌术后的复发转移,然而其抑制恶性肿瘤复发转移的深层次机制及有效成分的研究仍然需要进一步深入探究。

3.3 改善 GC 患者预后 目前的几项临床研究显示,中医药联合辅助化疗能提高 LRGC 患者的临床获益。一项回顾性研究显示,与单独化疗相比,加用贞芪扶正颗粒可有效降低 3 年内肿瘤复发率^[47];加用补中益气汤组其两年生存率及术后复发率均低于单纯化疗组($P < 0.05$)^[48-49];健脾解毒汤(茯苓、莪术、薏苡仁、牡蛎、黄芪、太子参、陈皮、地龙、法半夏、白术、甘草)联合 FOLFOX4 辅助化疗相比于单纯使用 FOLFOX4,在 3 年生存率以及无病生存期方面均显示出优势^[50]。

3.4 改善临床症状 术后化疗不良反应的处理一直是 LRGC 诊治过程中的难点,在改善临床症状以及减轻化疗不良反应方面,中医药具有独到的优势。临床实践证实补中益气汤^[51-52]以及小承气汤保留灌肠^[53]可有效改善 GC 术后患者的胃肠功能、促进肠蠕动及排气排便;柴胡疏肝散对肝气犯胃型 GC 术后患者的营养学指标(体质量指数、转铁蛋白、白蛋白指数)方面的改善具有优势,与单纯手术组比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$);六君子汤合半夏厚朴汤可有效改善 GC 术后患者焦虑抑郁程度;另外有研究显示,在术后辅助化疗的过程中加用八珍汤可有效改善恶心、呕吐等症状($P < 0.05$)^[54],六君子汤可有效改善食欲下降、恶心呕吐、骨髓抑制等不良反应^[55];在辅助 FOLFOX4 化疗的过程中加用艾迪注射液可有效减少术后复发转移患者 III - IV 级不良事件的发生率。

4 中医药治疗 LRGC 的现状与挑战

虽然中医药在 LRGC 的围手术期治疗中具有增效减毒、改善临床症状等有优势,并且在一定程度上增加了 LRGC 术后患者的生存获益,然而现有的研究仍然存在一定的局限性。基于目前的研究现状,现阶段的研究主要存在以下几点不足。

4.1 中医证型未能规范化 一方面,LRGC 患者个体差异大,又会受到地区、性别、情志因素、病理类型、细胞免疫功能、西医治疗等多重因素的作用^[56],且中医辨证施治对于医师个人经验依赖度高,这对辨证论治的规范性产生较大影响。另一方面,由于 LRGC 术后多行辅助治疗,放化疗期间存在不良反应迟发的现象,症状出现时间上的不确定性也为中医辨证规范化增加了难度^[19]。

4.2 未能实现中医药的全程干预 LRGC 的围手术期化疗包括术前新辅助化疗以及术后辅助化疗两个方面,虽然说辅助治疗是基石,然而近年来多项研究肯定了新辅助化疗在 LRGC 中的作用,尤其是对于局部偏晚期(cT4/N + M0 或 cT4bNxM0)的患者,其旨在缩小

瘤体、实现肿瘤降期以提升手术根除率。然而目前关于中医药的临床研究更多的是聚焦于术后干预,仅有少数几项研究显示术前化疗联合中药可有效改善病理分期^[57-58],提高 R0 切除率,并且研究欠深入,未能体现中医的整体观念。如何多方位、全周期地实现中医药的围手术期治疗方案,是目前需要进一步研究的临床问题。

4.3 循证医学证据等级偏低 最后,目前关于中医药干预 LRGC 的临床研究多为单中心研究,样本量较少;同时试验方案及方法学设计不严谨,在结局指标的設置方面也相对单一,多数结局指标评判的主观性偏倚较大,且多数研究并未进行长期的随访,因此无法断定中医药的生存获益情况;循证证据等级较低也是目前中医临床研究中的薄弱环节和难点,同时这也是制约中医药在 LRGC 治疗过程中推广的原因之一。

4.4 机制探讨相对不足 目前临床研究中的中药复方多源于经典医籍或团队临床实践,药物组成种类较多,其有效成分较为复杂,并且对于其机制的探究仍停留在免疫细胞亚群水平以及浅层次的水平,未经过深层次的机制探讨;另外一方面,即使是一些已经上市的中成药制剂,其抗肿瘤的分子机制层面的探究仍旧不足。

5 中医药治疗 LRGC 的研究策略

虽然标准的围手术化疗 + 手术模式目前仍然是 LRGC 的标准治疗方案,然而相关的临床试验似乎表明标准放化疗的疗效已经达到极限;随着全球范围内对中医药的认可度提升,我国人口老龄化以及 GC 高发的大背景下,如何进一步发挥中医药多通路、多靶点的特点,提高循证医学质量,从而提高 LRGC 术后患者的生存获益以及生活质量,并且在成本 - 效益比上发挥优势,仍然任重而道远;基于目前的研究现状认为,应当在以下几点进行深化及探索,以期 LRGC 的中医治疗新路径提供借鉴。

首先,加强 LRGC 辨证的规范化。中医辨证的规范与统一具有一定难度,但仍可通过组建多中心、大样本的观察性研究以探究 LRGC 在个体化差异、时间与空间等多层面的规律性。在保证疗效的基础上,支持利用大数据分析个体化差异与空间因素对于 LRGC 证型的影响;在时间层面上,也鼓励通过建立中医药信息平台,详细记录患者基线 - 术前 - 术后 - 复发转移等各个阶段以及合并西医治疗的 GC 证型变化,为中医证型的规范奠定基础。

其次,发挥中医药整体观念的特点,加强中医药对局部可切除 GC 围手术期全程的干预;对于晚期且发生远处转移的 GC 患者,中医药干预的意义已然不大;然而对于未发生远处复发转移的并且有希望通过手术根除的 GC 患者,中医药的术前干预是否进一步改善病理缓解率及 R0 切除率,并将近期疗效转化为生存获益,是未来需要进一步探究的问题。

再者,提高中医药治疗 LRGC 的循证医学证据水平是必由之路;在中医药现代化、精准医学以及多学科联合的大背景下,应当在总结中医药在 LRGC 干预方面的特色优势的基础上,以提高临床疗效为初衷,制定符合自身优势的研究策略,全方面提升临床研究顶层设计,以患者获得近期及远期临床受益为目标,通过切实的近期疗效带动中医方案的推广应用,在临床实践检验其生存获益,以期提供高质量且外推性强的循证

医学证据。

最后,在确有疗效的基础上,进一步明确中医药防治 LRGC 术后复发转移的机制;目前来说,对于中医药如何干预 LRGC 术后复发转移的机制,尤其是一些中药复方,在确定临床疗效的情况下,进一步探究中医药抑制肿瘤生长、复发转移的靶点及通路,深层次地探究 LRGC 术后复发转移的机制,是围手术期 GC 中医药治疗方案成果转化的基础。

6 结语

中医药治疗 GC 的历史悠久,如何从中医药宝库中寻求可行方法,探索符合中国特色的 LRGC 的中医药治疗方案,是一个值得深入探索的新路径。已有相关研究证实中药对机体健康细胞的伤害较小,能有效避免因治疗本身而对机体产生新的损伤;在控制病情发展的同时,亦能提升患者机体免疫力,体现了中医扶正祛邪的治疗思路^[59]。笔者认为应当在加强辨证论治的基础上,加强中医药对 GC 治疗的全方位干预,做好临床研究的顶层设计,利用中医信息化和大数据挖掘提高循证医学证据等级,同时在确定临床疗效的基础上,进一步探究其分子机制,深层探究其治疗通路及靶点,对于提高中医药疗效,促进临床方案的推广应用具有重要意义。

参考文献

[1] AJANI J A, D'AMICO T A, BENTREM D J, et al. Gastric Cancer, Version 2. 2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Ne, 2022, 20(2):167-192.

[2] ETEMADI A, SAFIRI S, SEPANLOU G S, et al. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(1):42-54.

[3] ALBERTS S R, CERVANTES A, VAN DE VELDE C J. Gastric cancer: epidemiology, pathology and treatment[J]. Ann Oncol, 2003(14 Suppl 2):ii31-36.

[4] 蔡俊义, 李飞. 张德忠对胃癌术后辨证治疗的经验[J]. 湖北中医杂志, 2011, 33(7):24-25.

[5] 侯文沛, 杨燕. 中医药治疗中晚期胃癌的优势与疗效机制[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(6):677-680.

[6] 高峰, 商亮. 内镜下黏膜切除术与黏膜剥离术在早期消化道肿瘤中的临床应用[J]. 临床研究, 2021, 29(10):64-65.

[7] 吕培标, 李兴华, 王志发, 等. 内镜下黏膜剥离术与黏膜切除术治疗早期胃癌的临床对照研究[J]. 中国医药科学, 2019, 9(19):233-236.

[8] 陈俊良, 王风华. 2021 版 CSCO 胃癌诊疗指南转移性胃癌更新解读[J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(12):626.

[9] CUNNINGHAM D, ALLUM W H, STENNING S P, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer[J]. N Engl J Med, 2006, 355(1):11-20.

[10] YCHOU M, BOIGE V, PIGNON J P, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFD multicenter phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(13):1715-1721.

[11] BOUVIER A M, CREHANGE G, AZELIE C, et al. Adjuvant treatments for gastric cancer: from practice guidelines to clinical practice[J]. Dig Liver Dis, 2014, 46(1):72-75.

[12] ILIC M, ILIC I. Epidemiology of stomach cancer[J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(12):1187-1203.

[13] SEXTON R E, AL HALLAK M N, DIAB M, et al. Gastric cancer: a comprehensive review of current and future treatment strategies[J]. Cancer Metastasis Rev, 2020, 39(4):1179-203.

[14] LACOUTURE M, SIBAUD V. Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails[J]. Am J Clin Dermatol, 2018, 19(Suppl 1):31-39.

[15] ZHU Y, ZHU X, WEI X, et al. HER2-targeted therapies in gastric cancer[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2021, 1876(1):1885-1899.

[16] TOPALIAN S L, TAUBE J M, PARDOLL D M. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy[J]. Science, 2020, 367(6477):32001626.

[17] 安静, 彭继升, 魏玥, 等. 基于《伤寒论》寒热错杂方探讨胃癌前病变的辨证思路[J]. 环球中医药, 2019, 12(12):1845-1848.

[18] 曹璐璐. 胃癌复发转移患者偏颇体质及相关因素调查与扶正解毒方加减的干预作用研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2022.

[19] 江澄, 林胜友, 赵晶磊. 胃癌中医证型动态演变的回顾性研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(1):44-46.

[20] 张琦, 于庆生, 沈毅. 于庆生胃癌围手术期中医药诊治学术思想总结[J]. 中医药临床杂志, 2021, 33(3):422-424.

[21] 李宝石, 朱超林. 基于“种子-土壤”学说从脾论治抗肿瘤复发转移[J]. 华南国防医学杂志, 2020, 34(8):594-597.

[22] 刘沈林. 胃癌医案 3 则与临证思考[J]. 江苏中医药, 2021, 53(11):58-61.

[23] 朱广辉, 李杰. 从“湿热伏邪”角度探讨胃癌的发生发展及中医辨治[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(4):58-61.

[24] 肖志伟, 林洁涛, 林丽珠. 林丽珠教授治疗胃癌经验举隅[J]. 新中医, 2011, 43(10):141-142.

[25] LEI Z N, TENG Q X, TIAN Q, et al. Signaling pathways and therapeutic interventions in gastric cancer[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1):358.

[26] LIU Q, YU S, ZHAO W, et al. EGFR-TKIs resistance via EGFR-independent signaling pathways[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1):53.

[27] 谢晓妹, 赵唯含, 冉静纯, 等. 基于肿瘤免疫微环境的胃癌中医药防治[J]. 中医学报, 2019, 34(11):2329-2334.

[28] 朱潇雨. 基于 CAFs 衰老促癌细胞干性化探讨扶正解毒方调控胃癌化疗抵抗机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2022.

[29] 陈伟妍. 基于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路探讨熊果酸诱导胃癌细胞凋亡及自噬性死亡的机制研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2021.

[30] 陈敏. 健脾养正消癥方调控肿瘤相关巨噬细胞极化抑制胃癌上皮间质转化的机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.

[31] 龚红霞. 基于中医药化学生物信息学探讨归芪白术方通过 VEGFR-2 和 c-Met 对胃癌生长和转移的影响[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2022.

[32] 郭秋均. 西黄丸抑制胃癌细胞增殖及其血管生成拟态形成的机制探讨[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.

[33] LIU Y, LI C, LU Y, et al. Tumor microenvironment-mediated immune tolerance in development and treatment of gastric cancer[J]. Front Immunol, 2022, 13:1016817.

[34] CHANG W J, DU Y, ZHAO X, et al. Inflammation-related factors predicting prognosis of gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(16):4586-4596.

[35] ZHANG N, CAO M, DUAN Y, et al. Prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes in gastric cancer: a meta-analysis and experimental validation[J]. Arch Med Sci, 2020, 16(5):1092-1103.

[36] 胡志辉. 复方斑蝥胶囊联合 XELOX 方案对胃癌术后血清转移相关指标水平和 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 中医学报, 2018, 33(4):536-540.

[37] 蔡照弟. 二陈平胃散辅助 SOX 化疗对胃癌术后患者疗效及外周血中 Th1/Th2 的漂移影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(12):1283-1285, 1289.

[38] 章震, 黄开红, 朱林. 六君子汤加减联合肠内营养对老年胃癌术后气血两虚证早期营养状态与免疫功能的影响[J]. 吉林中医药, 2022, 42(9):1052-1055.

基于“既病防变”脾肾同补法调控缺血性脑卒中 PI3K/AKT 通路相关蛋白表达的研究进展

王羽¹, 李文武², 徐青云², 朱潇², 苗琦³, 雷焯⁴, 张怡敏¹, 朱慧渊²

(1. 陕西中医药大学医学技术学院, 陕西 咸阳 712046; 2. 陕西中医药大学基础医学院, 陕西 咸阳 712046;

3. 陕西中医药大学第二附属医院, 陕西 咸阳 712046; 4. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712046)

摘要:缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)是一种由于脑局部血液供应不足导致的急性脑血管疾病,具有高致残率及致死率的特点。IS的发病机制复杂,涉及细胞凋亡、兴奋性中毒、能量代谢紊乱、氧化应激和炎症反应等方面。在脑缺血半暗带区域,细胞死亡的主要形式是凋亡。磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide-3 kinase, PI3K)/蛋白激酶B(perine-threonine kinase, Akt)信号通路是调控IS细胞凋亡的关键通路之一。既往研究显示中医理论“既病防变”指导下的脾肾同补法是IS的基本治则,该治法通过激活PI3K/Akt通路调控神经细胞凋亡,既能针对IS基本病机进行治疗,又能防止疾病传变,疗效确切。文章拟以“既病防变”为基础,以脾肾同补法为切入点,针对PI3K/Akt通路调控IS细胞凋亡的研究进行综述,以期后续相关基础研究及临床选方用药提供一定的思路和方法。

关键词:既病防变;脾肾同补;磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide-3 kinase, PI3K)/蛋白激酶B(perine-threonine kinase, Akt)通路;脑卒中;细胞凋亡

中图分类号:R25 文献标志码:A 文章编号:1000-1719(2024)12-0215-06

基金项目:国家自然科学基金项目(82174268);中西医结合治疗糖尿病血管病变创新团队项目(2020XKTD-C01);陕西中医药大学校级研究生质量提升工程专项(CXSJ202316)

作者简介:王羽(1993-),女,四川广元人,硕士在读,研究方向:中医药防治脑血管疾病免疫分子机制研究。

通讯作者:张怡敏(1981-),女,陕西咸阳人,副教授,硕士,研究方向:中医药对鲍曼不动杆菌感染的免疫分子机制研究, E-mail: zhangyimin26@163.com。

朱慧渊(1979-),女,陕西西安人,教授,博士,研究方向:中医防治心脑血管病的方剂配伍量效关系实验及临床研究, E-mail: 498734724@qq.com。

- [39] 奚柯婧,肖寒. 四君子汤对胃癌术后患者营养状态与免疫功能的影响[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2023, 7(4): 20-22.
- [40] 陈洁生. 四君子汤联合肠内营养支持促进胃癌术后恢复临床研究[J]. 吉林中医药, 2013, 33(4): 383-385.
- [41] 曾琛,杨光华,高冬冬,等. 补中益气方剂对胃癌术后患者免疫、胃肠功能的影响[J]. 癌症进展, 2020, 18(20): 2114-2117.
- [42] ABDEL-RAHMAN O. Targeting vascular endothelial growth factor (VEGF) pathway in gastric cancer: preclinical and clinical aspects [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2015, 93(1): 18-27.
- [43] SAMPIERI C L, LEON CORDOBA K, REMES TROCHE J M. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in gastric cancer as molecular markers [J]. J Cancer Res Ther, 2013, 9(3): 356-363.
- [44] 王春梅. 参麦注射液对胃癌术后患者复发转移相关血清指标的影响观察[J]. 中国医药指南, 2016, 14(25): 198.
- [45] 汪静,匡唐洪,刘云霞,等. 益气补肾方对胃癌术后转移的防治效果观察及其对血清MMP-3、MMP-9水平的影响[J]. 中国中医药科技, 2016, 23(4): 383-385.
- [46] 千维娜,李治,赵艳莉,等. 益气健脾方辅助FOLFOX4化疗方案治疗胃癌术后脾胃虚弱证临床研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(5): 12-17.
- [47] 王海明,任芳,崔芙蓉. 贞芪扶正胶囊减轻胃癌术后肿瘤复发疗效观察[J]. 山西医药杂志, 2015, 44(5): 560-562.
- [48] 郑勇洪,侯凯哲. 补中益气汤治疗胃癌术后患者临床研究[J]. 新中医, 2019, 51(7): 79-81.
- [49] 孟燕,曹凤军,陈萍. 补中益气汤加减联合化疗治疗胃癌术后50例[J]. 环球中医药, 2015, 8(8): 995-997.
- [50] 孙太振,杨峰,王鑫. 健脾解毒汤预防胃癌根治术后复发转移临床观察[J]. 新中医, 2011, 43(10): 82-83.
- [51] 刘凯,王本军,马恒,等. 补中益气汤对胃癌术后气虚血瘀证胃肠功能恢复和营养状况的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(24): 152-156.
- [52] 高文正. 补中益气汤加减对胃癌术后气虚血瘀证胃肠功能恢复的影响[J]. 天津药学, 2019, 31(2): 37-38.
- [53] 陈敏捷,许云帆,曹扶胜,等. 小承气汤保留灌肠对胃癌术后胃肠功能恢复的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2018, 20(3): 60-62.
- [54] 胡平. 八珍汤加减治疗胃癌术后患者化疗副作用[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(9): 161.
- [55] 金亮亮. 六君子汤加减对胃癌术后化疗减毒增效的临床效果观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(6): 51.
- [56] 李腾飞,朴瑛. 胃癌辨证分型及其影响因素的研究进展[J]. 实用中医内科杂志, 2019, 33(8): 74-77.
- [57] 魏海梁,李京涛,闫曙光,等. 八珍汤加减联合FOLFOX6方案用于进展期胃癌术前化疗的临床观察[J]. 现代中医药, 2018, 38(6): 64-67.
- [58] 赵莉娟,许软成. 参芪扶正注射液联合EOX新辅助化疗对进展期胃癌患者的治疗效果[J]. 河南医学研究, 2017, 26(23): 4337-4338.
- [59] 罗业浩,许栋涵,黄安,等. 中医药治疗胃癌的临床研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(7): 145-151.