中药复方防治结直肠腺瘤研究进展

沈梦^{1,2}, 张焯¹, 陈凯², 陶玉泉¹, 范旻旻¹, 倪明欣¹, 李柳¹, 程海波^{1*}

(1. 南京中医药大学第一临床医学院, 江苏省中医药防治肿瘤协同创新中心, 南京 210023;
2. 苏州大学附属第一医院, 江苏 苏州 215006)

[摘要] 结直肠腺瘤是起源于结直肠黏膜腺上皮的良性肿瘤,属上皮内瘤变范畴。其病因及发病机制尚不完全明确,部分患者存在遗传因素,近年来随着生活水平的提高,高脂饮食、肠道菌群紊乱、情志不调等使得结直肠腺瘤发病率逐渐升高,而其作为肠癌前病变之一,正日益威胁着人类健康。手术切除是治疗结直肠腺瘤最直接且有效的方法,但部分结直肠腺瘤患者切除后存在复发的可能性,目前对于结直肠腺瘤的复发尚缺乏有效的防治手段,中医药在改善结直肠腺瘤患者临床症状,预防术后复发和癌变等方面发挥着独特的优势作用。因此该综述对近年来中药复方在防治结直肠腺瘤方面的临床研究和机制探索研究进行总结归纳。中药复方防治结直肠腺瘤临床研究根据治疗方法分为内治、外治及内外合治。内治主要以健脾为基础组方,外治包括保留灌肠、穴位敷贴等方法,内外合治则以中药复方内服联合针灸、保留灌肠、穴位刺激等为主。中药复方防治结直肠腺瘤机制研究主要从调节肠道菌群、调控细胞增殖相关机制、抗炎及调控免疫功能方面进行了探索。该综述通过总结中药复方在结直肠腺瘤的近年来的研究进展,为中医药今后的治疗提供了参考。

[关键词] 结直肠腺瘤; 中药复方; 临床研究; 机制研究

[中图分类号] R2-0;R22;R242;R285.5;R574 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)19-0064-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20240921 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20240311.1543.005>

[网络出版日期] 2024-03-11 20:02:26

Research Progress of Traditional Chinese Medicine Compounds in Prevention and Treatment of Colorectal Adenoma: A Review

SHEN Meng^{1,2}, ZHANG Ye¹, CHEN Kai², TAO Yuquan¹, FAN Minmin¹, NI Mingxin¹,
LI Liu¹, CHENG Haibo^{1*}

(1. Jiangsu Collaborative Innovation Center of Traditional Chinese Medicine Prevention Treatment of
Tumor, First School of Clinical Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023,
China; 2. The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China)

[Abstract] Colorectal adenoma is a benign tumor originating from the mucosal glandular epithelium of the colorectum and belongs to the category of intraepithelial neoplasia. Its etiology and pathogenesis are not completely clear, and some patients have genetic factors. In recent years, with the improvement in living standards, the incidence of colorectal adenoma has gradually increased due to high-fat diets, intestinal flora disorder, and emotional disturbance. As one of the precancerous lesions of colorectal cancer, colorectal adenoma is increasingly threatening human health. Surgical resection is the most direct and effective method for the treatment of colorectal adenoma, but some patients with colorectal adenoma have the possibility of recurrence

[收稿日期] 2023-12-05

[基金项目] 国家重点研发计划资助“中医药现代化”重点专项(2022YFC3500200,2022YFC3500202);国家中医药管理局中医药创新团队及人才支持计划项目(ZYYCXTD-C-202208);江苏高校“青蓝工程”资助项目(苏教师函[2023]27号);江苏省高等学校基础学科(自然科学)研究面上项目(22KJB310003);江苏省中医药科技发展计划项目(MS2022001,2020ZX20)

[第一作者] 沈梦, 硕士, 主治医师, 从事肿瘤综合治疗临床及研究, E-mail: doctor_shenm@163.com

[通信作者] *程海波, 博士, 教授, 从事中医药防治肿瘤临床及研究, E-mail: haibocheng@njucm.edu.cn

after resection. At present, there is still a lack of effective prevention and treatment measures for the recurrence of colorectal adenoma. Traditional Chinese medicine (TCM) plays a unique advantage in improving the clinical symptoms of patients with colorectal adenoma and preventing postoperative recurrence and carcinogenesis. Therefore, this review summarized the clinical research and mechanism of TCM compounds in the prevention and treatment of colorectal adenoma in recent years. The clinical study on the prevention and treatment of colorectal adenoma by TCM compounds can be divided into internal treatment, external treatment, and internal and external combined treatment. The internal treatment mainly focuses on strengthening the spleen, and the external treatment includes retention enema, acupoint application, and other methods. The internal and external combined treatment is mainly based on the internal administration of TCM compounds combined with acupuncture, retention enema, and acupoint stimulation. The study on the mechanism of TCM compounds in preventing and treating colorectal adenoma was mainly explored from the aspects of regulating intestinal flora, regulating cell proliferation immune function, and achieving anti-inflammation. This review summarized the research progress of TCM compounds in the prevention and treatment of colorectal adenoma in recent years and provided a reference for future treatment with TCM.

[Keywords] colorectal adenoma; traditional Chinese medicine (TCM) compounds; clinical research; mechanism research

大肠息肉一直以来都是医学研究的重点,是指高出于黏膜或者突入肠腔的一种肠道赘生物,是一种常见的肠道疾病。从组织学的角度来,大肠息肉可分为腺瘤性息肉和非腺瘤性息肉两大类。其中,腺瘤性息肉又可细分为绒毛状腺瘤、管状腺瘤及管状绒毛混合。而非腺瘤性息肉则包括错瘤性息肉、炎性息肉、增生性息肉等。在众多的肠道疾病中,结直肠腺瘤(CRA)因其与结直肠癌的紧密关系而备受关注。事实上,CRA已被公认为是结直肠癌的癌前病变之一,这一观点在众多研究中得到了证实,据统计约占93%^[1]。从腺瘤发展成腺癌是一个非常漫长且复杂的演变过程,约需10年左右时间^[2]。现代医学一般采用内镜下切除的方法治疗腺瘤,但术后存在复发情况,研究表明结直肠腺瘤经过手术切除之后有20%~50%的患者会在3~5年内复发^[3]。因此,如何有效防治腺瘤的术后复发成为了医学界的一大挑战。针对腺瘤的术后复发,目前西医防治主要以消炎、调节肠道菌群为主,但这些方法往往存在不良反应较大,剂量不明,疗效并不理想等缺点,而中医独有的“治未病”理论,运用“未病先防,既病防变”重要思想防治结直肠腺瘤术后复发,或许能成为一种更好的策略。现将中医药复方针对CRA术后复发防治研究进展进行综述。

1 中医学病名

我国传统医学对于CRA尚无明确的病名描述,中医古籍中对于大肠息肉的记载,最早可以追溯到《黄帝内经》^[4],在《黄帝内经·灵枢·水胀第五十七》

篇中描述道:“肠覃何如?岐伯曰:寒气客于肠外,与卫气相搏,气不得荣,因有所系,癖而内着,恶气乃起,瘕肉乃生”,这是中医古籍中首次对肠息肉的病名解释。在《黄帝内经·灵枢·五变第四十六》篇中描述道:“脾胃之间,寒温不饮,邪气稍至,稽积留止,大聚乃起”,意指大肠疾病亦属积聚病范畴。古代医家认为由外邪侵袭,寒温不调,致使肠中恶血积聚形成的一种恶肉。《证治准绳》中描述道:“今寒客于大肠,故卫气不荣,有所系止而结瘕在内贴着,其延久不已,是名肠覃也”^[5]。也有学者根据临床特点将肠息肉病名为“瘕瘕”“肠覃”“肠癖”“便血”等。

2 病因病机

目前中医学对CRA的病因病机认识还没有形成统一共识,众说纷纭。目前普遍认为阳虚、湿热、痰浊及瘀血是息肉产生的主要原因。脾虚不能运化,水谷精微难达全身,故生湿,久成痰,湿与痰日久化热,湿热邪盛,损伤血络,可见瘀血。魏玉霞等^[6]认为结直肠息肉是一种全身性疾病,虽病位在肠,但连与五脏六腑,特别是跟脾胃密切相关,脾胃虚损为本,痰瘀、浊毒为标;全身为虚,局部为实;全身为寒,局部为热。魏品康教授认为痰浊极易在肠腑聚集,日久成毒,积聚成息肉,故痰浊也是其病因之一^[7]。闫思蒙等^[8]从体质辨识角度出发,认为结直肠息肉以阳虚质、气虚质居多,辨证分型以脾胃虚弱证、中虚脏寒证为主。张凌云等^[9]认为肠“积”可表现为肠息肉,由于情志不畅,气机逆乱所致,因此情志失调也可致息肉。因此,归纳现代各医家

临床经验,总结本病的病因病机主要是以脾虚为本,本虚标实、虚实夹杂,瘀血、湿热、痰凝为标,感受外邪,机体正气不足,饮食失宜,情志不畅等几大要素组成。

3 中药复方防治 CRA 临床研究概况

3.1 中药复方内治 现代医家普遍认为腺瘤的基本病机当属正虚邪实,多以脾气亏虚为本,兼夹湿、热、瘀等多种病邪,故治当扶正祛邪并举,多以健脾益气为基础组方立法,配合化湿、清热、祛瘀等不同治法。

3.1.1 以健脾为基础组方 健脾化湿法,熊晓杰等^[10]将CRA患者辨证分型为脾虚湿滞证、湿热积滞证和脾肾阳虚证,采用随机对照原则分为2组,每组60例,两组均行内镜下治疗,术后对照组仅观察不予药物治疗,治疗组给予健脾祛湿方加减(党参、炒黄芩、生黄芪、炒苍术、猪苓、茯苓、赤芍、乌梅等),疗程3个月,随访6个月,结果治疗组复发率(9/60, 15.0%)明显低于对照组(22/60, 36.7%)。许亚培等^[11]的研究纳入96例CRA内镜切除后患者,按照随机对照原则分对照组和治疗组,对照组术后予常规补液抗感染治疗,治疗组口服中药汤剂健脾化浊方(乌梅、姜黄、黄连、黄芪、党参、炒白术、茯苓、薏苡仁等),结果发现治疗组术后6、12个月息肉复发率明显低于对照组,明显改善脾虚湿蕴型CRA患者术后临床症状,预防息肉复发。单永改等^[12]的研究观察了76例脾虚湿毒证CRA患者术后服用健脾利湿解毒方(党参、炒白术、土茯苓、连翘、忍冬藤、白薇)3个月,治疗组术后1年腺瘤复发率为13.33%(2/15),明显低于对照组76.92%(10/15)。范钦梅等^[13]运用参苓白术散化裁治疗211例CRA术后患者,对照组采用复方谷氨酰胺联合枯草杆菌二联活菌治疗,治疗组采用参苓白术散化裁治疗,治疗组疗效显著优于对照组。刘访等^[14]基于“扶正祛邪”理论运用藤梨抗瘤方(藤梨根、黄芪、炒党参、制附片、当归、熟地黄、山萸肉、五味子等)对90例CRA术后患者做了随机对照研究,对照组术后不予特殊处理,治疗组予藤梨抗瘤方治疗3个月,随访半年,治疗组复发率(复发+再发)为(11/45, 24.4%),对照组复发率(复发+再发)为(27/45, 60.0%),表明藤梨抗瘤方对干预腺瘤复发与再发具有一定作用。

健脾清热法,方美花等^[15]通过临床随机对照研究纳入了60例CRA术后患者,对照组予抗炎抗感染治疗,治疗组给予健脾清肠方(党参、白术、白茯苓、炙甘草、白扁豆、生薏苡仁、陈皮、莲子等)治疗

8周后,随访6个月,治疗组的总有效率为93.33%(5/30),对照组仅为83.33%(25/30);随访1年的总体有效率分别为治疗组93.33%(28/30)和对照组80.00%(24/30),治疗组腺瘤复发率与对照组比较分别为16.66%(24/30)和43.33%(13/30)。李小兰等^[16]运用随机对照研究纳入了286例CRA术后患者,对照组术后常规治疗,治疗组口服健脾清热化湿剂(党参、炒白术、茯苓、薏苡仁、山药、砂仁、白豆蔻、黄芩等)治疗6周后可显著降低症状积分,随访2年,中药组复发率为14.7%(21/143),对照组为32.2%(46/143),中药组较对照组明显降低了复发率,但中药组对术后迟发性出血无明显作用。郭海军等^[17]的研究收集了86例脾虚湿热瘀阻证CRA术后患者,对照组术后予抗感染营养支持等治疗,观察组给予健脾消积清热汤(党参、白术、黄芪、茯苓、泽泻、白花蛇舌草、赤芍、枳壳等)加减治疗,疗程8周,随访6个月,2组复发率比较,观察组为6.98%(3/43),对照组为23.26%(10/43)。姚艳茹^[18]通过将66例CRA术后患者随机分组,研究天马颗粒防治大肠腺瘤的作用,对照组术后常规治疗,治疗组服用2个月天马颗粒(分别于术后1月和术后5月服用),随访6月后,治疗组复发率为16.67%(5/30),明显低于对照组的41.94%(13/31)。余超等^[19]基于“健脾调肺”理论探讨了肠安胶囊(黄芪、白术、陈皮、薏苡仁、诃子、桔梗、法半夏、黄芩等)联合双歧杆菌三联活菌胶囊对60例结肠腺瘤患者围手术期症状的干预治疗,对照组口服培菲康治疗,治疗组在此基础上联合肠安胶囊治疗4周,结果治疗组临床综合疗效优于对照组。

健脾祛瘀法,张北平等^[20]采用随机对照研究入组了410例CRA术后患者,分为2组,对照组不予中药口服,治疗组给予调肠消瘤方(党参、白术、黄芪、薏苡仁、豆蔻、白花蛇舌草、莪术、三七等)口服3个月,随访1年。该研究最终入组了共359例患者,其中治疗组176例,结果显示治疗组复发率为45.5%(80/176),对照组复发率61.7%(113/183)。王慧敏等^[21]的研究纳入80例脾虚夹瘀型CRA术后患者,采用随机对照研究方法,治疗组给予清肠祛息汤(太子参、黄芪、陈皮、山药、三七、炒白术、败酱草、薏苡仁等)服用3个月,对照组只给予常规基础治疗,不口服中药,随访半年和1年复发率,单发腺瘤治疗组为3.57%(1/28)和7.41%(2/28),明显低于对照组的6.67%(2/30)和16.67%(5/30)。多发腺瘤治疗组为8.33%(1/12)和16.67%(2/12),明显低于

对照组的20%(2/10)和30%(3/10)。陈允旺等^[22]按照随机原则将67例脾胃虚弱型CRA术后患者分成三子方(黄芪、乌梅、石榴子、榧藤子、余甘子、花椒、钩藤、广郁金等)治疗组和三子方模拟剂组,随访1年后三子方组复发率5.88%(2/34),三子方模拟剂组为24.24%(8/33),差异明显。贾彦超等^[23]的研究选取109例脾虚湿热兼血瘀证的CRA术后患者,采用随机对照研究给予观察组8周的益气散结方(仙鹤草、茯苓、党参、黄芪、白术、败酱草、白花蛇舌草、半枝莲等)治疗,对照组常规术后处理,结果观察组术后3个月和6个月的腺瘤复发率均低于对照组。田开放^[24]采用随机对照法评价了二藤散结胶囊对脾虚湿热兼血瘀型CRA患者的防治作用,共纳入72例患者,服药6个月后复查,二藤散结防治组临床有效率为88.57%(30/35),对照组为71.43%(26/35)。

健脾理气法,陈绮婷等^[25]的研究观察了健脾理肠汤(党参、白术、薏苡仁、茯苓、三七、莪术、法半夏、厚朴等)预防腺瘤性大肠息肉术后复发的临床疗效,共纳入100例患者,随机分行2组,随访1年后,对照组和治疗组的复发率分别为30.6%(15/49)、10.4%(5/48),治疗组的复发率明显低于对照组。赵雷等^[26]采用随机对照研究纳入了106例CRA术后患者,运用健脾消积解毒法(党参、炒白术、白芍、茯苓、炒莱菔子、焦山楂、焦麦芽、焦神曲各等)治疗大肠腺瘤性息肉,8周为1个疗程,随访6个月,观察组复发率22.64%(12/53)低于对照组47.17%(25/53)。潘志梅^[27]将106例CRA术后患者随机分为2组,中药组给予理气六君子汤(党参、茯苓、白术、白芍、柴胡、陈皮、田七、厚朴花等)口服8周,6个月后复发率比较,中药组复发率3.85%(2/52)低于常规组17.65%(9/51)。黄广文等^[28]也应用益气健脾活血化瘀法证实了理气六君子汤能够降低大肠腺瘤性息肉的复发率。

健脾化痰法,牛晓玲等^[29]随机对照了60例CRA术后患者的腺瘤复发率,术后治疗组给予健脾消痰汤(炙黄芪、党参、炒白术、法半夏、僵蚕、半枝莲、白花蛇舌草、桂枝等)口服,于治疗后6个月、治疗后1年,分别观察CRA复发率,结果对照组6个月复发率为46.67%(14/30),1年复发率为33.33%(9/30),治疗组6个月复发率为30.00%(10/30),1年复发率为16.67%(5/30),两组间差异显著。任静^[30]通过对60例CRA术后患者的随机对照研究,发现除痰解毒方(广木香、砂仁、党参、白术、薏苡仁、

陈皮、茯苓、红豆杉等)能够有效防治腺瘤性肠息肉术后1年复发及再发,并显著改善患者的症状和体征。张筱雨^[31]通过对148例中医辨证为浊毒脾虚证的CRA术后患者做随机对照研究,发现化浊解毒健脾汤(藿香、佩兰、白花蛇舌草、黄连、半枝莲、砂仁、茵陈、麸炒白术等)可以明显抑制CRA性息肉的术后1年复发率,在中医症状疗效方面,化浊解毒健脾汤可有效缓解患者腹痛腹胀、便溏、疲乏、口干口臭、肛门灼热追胀等临床症状。

3.1.2 其他治法 代秋颖^[32]采用随机对照研究纳入了60例CRA术后患者,治疗组术后予加减乌梅丸颗粒(乌梅、党参、黄柏、土茯苓、夏枯草、败酱草、白花蛇舌草、半枝莲等)口服治疗3个月,6个月后复查腺瘤复发情况,治疗组复发率为40.00%(12/30),对照组为66.67%(20/30)。孙志华等^[33]研究了济生乌梅片预防CRA术后复发的临床疗效,纳入120例患者,随机分为3组,治疗组予济生乌梅片(全方由乌梅、僵蚕、莪术、红花四味组成)治疗3个月,对照组予碳酸钙D3片治疗,空白组不予药物治疗,术后1年复查治疗组复发率为15.4%(6/39),对照组为43.2%(16/39),空白组为47.4%(18/39),治疗组与其他两组比较差异显著。刘智勇等^[34]着眼于患者体质特征,利用随机对照原则纳入了102例体质辨证为寒湿体质的结直肠息肉术后患者,运用五积散(白芷、川芎、炙甘草、茯苓、当归、肉桂、芍药、半夏等)预防其复发,其中腺瘤性息肉治疗组复发率6.25%(1/16),对照组复发率25%(5/20),但因例数较少差异无统计学意义。

3.2 中药复方外治

3.2.1 中药复方保留灌肠 中药灌肠疗法又被中医学称为“导法”,是常用外治法之一。《理论骈文》中有言:“外治治理,即内治治理,外治之药及内治之药,所异者法耳,医理药性无二,而法则神奇变化”。在中医理论体系中,肺与大肠相表里,保留灌肠的药液经肠道吸收入体内,循环归于肺,而后将药物输布于五脏六腑,从而达到“内病外治”的效果^[35]。范世平等^[36]将151例均经纤维结肠镜下予活检钳除或高频电凝切除息肉后病理为腺瘤性结肠息肉的患者,随机分为中药灌肠组76例、对照组75例,术后中药灌肠组予中药健脾散结汤灌肠治疗。结果显示中药治疗组经中药灌肠治疗后第1年、第2年、第3年复发率均明显低于对照组。第3年仅3例复发(3.85%),明显低于对照组24例(32%)。徐升等^[37]的研究选取中医辨证为脾虚夹瘀

型腺瘤性大肠息肉患者80例,按照随机数字法分为对照组和观察组,对照组术后采用双歧杆菌三联活菌胶囊治疗,观察组采用平息汤(败酱草、红藤各30 g、大黄15 g、乌梅、金银花、黄连、丹参、薄荷各10 g、白及6 g)保留灌肠治疗,治疗4周后中医证候评分交对照组明显改善,随访1年后比较2组复发率,对照组25.00%,观察组7.50%,表明平息汤灌肠防治CRA复发有确切疗效。

3.2.2 中药复方其他外治法 穴位敷贴是以中医核心思想为基础,把经络学说和外治法相结合的特殊治疗手段之一,该方法避免了中药煎煮复杂和口感差的弊端,利用中药可研磨特性,沿经络药物经皮透至深层,利用药力和穴位作用力相加成而得到事半功倍效果。王一清^[38]研究选取了中医辨证为脾湿夹瘀证型的腺瘤性息肉患者32例,分为2组,治疗组术后给予穴位敷贴,方药主要包括刺山柑、白术、苦参、血余炭、黄连、白芥子,按照2.5:5:1:2.5:2.5:1比例打细成粉,过200目筛后,用适量凡士林调制成药膏,选择神阙、天枢、大肠俞三穴位贴敷4 h,1次/d,贴5 d休2 d,4周为1个疗程,共3个疗程。中药复方穴位敷贴对于改善脾湿夹瘀型结肠腺瘤性息肉患者的相关症状有一定疗效,包括腹痛、腹胀、大便性状、大便次数、食少纳呆,但对预防复发效果不明显。李盈^[39]纳入了82例阳虚质结直肠息肉患者,随机分为对照组和温补脾肾方贴敷神阙加艾灸中脘治疗组,连续治疗3个月,随访半年,于治疗前、治疗3个月后比较阳虚质评分、检测肠道菌群数量及比较2组的术后复发率。结果表明温补脾肾方贴敷神阙加艾灸中脘治疗能够降低复发率,并且改善阳虚质华泽的症状体征。

3.3 中药内外合治 张凤敏等^[40]纳入了122例脾虚湿瘀型腺瘤性大肠息肉患者,分为2组做随机对照研究,根据五行相生理论,治疗组予培土生金法(术后服用参苓白术散加减,并教患者自灸双侧足三里,1~2月后待临床症状消失,改参苓白术丸或参苓白术颗粒成药加三七粉1g冲服,1~3次/周,逢节气灸足三里)治疗,2个月后,治疗组较对照组明显降低总平均症状积分,临床症状明显改善,并且随访治疗6个月、1年、3年后治疗组复发率为6.45%(4/62)、9.68%(6/62)和11.29%(7/62),而对照组复发率为41.67%(25/60)、48.33%(29/60)和56.67%(34/60),治疗组均明显低于对照组。钟梓尤^[41]的研究将中医辨证为脾虚湿瘀型腺瘤性乙状结肠和直肠息肉的60例患者随机分为对照组和试验组,术后

第1天试验组予中药(白及10 g、黄连10 g、黄柏10 g、虎杖5 g、白头翁20 g、乌梅15 g)保留灌肠4 d,并予健脾消痰法中药汤剂(基础方药:党参15 g、茯苓10 g、白术10 g、薏苡仁20 g、砂仁10g^{煎下},三七10 g、仙鹤草20 g、炙甘草10 g)内服3个月,随访半年后2组复发率虽无明显差异,但试验组较对照组症状积分和临床疗效改善有明显差异。俞媛等^[42]采用随机对照研究纳入了48例CRA术后患者,治疗组给予益气活血方口服联合穴位注射治疗,穴位注射运用黄芪注射液1 mL,每2天1次,注射足三里穴位,疗程为8周。结果表明益气活血方联合穴位注射可以有效改善CRA性息肉切除术后患者的临床症状,促进肠道功能的恢复,提高生活质量。随访1年,治疗组复发率为5.00%,对照组为23.81%,说明该方法可明显降低CRA患者术后复发。余洁等^[43]探讨了五倍子乌梅汤保留灌肠结合穴位透皮刺激治疗大肠腺瘤性息肉的效果,研究纳入了113例CRA术后患者,随机分为两组,观察组术后基础治疗联合五倍子乌梅汤保留灌肠和穴位透皮刺激治疗,灌肠疗程为4周,穴位刺激1月,结果表明五倍子乌梅汤保留灌肠结合穴位透皮刺激治疗肠息肉临床效果显著,患者术后恢复好,症状改善,复发率低。中药复方防治CRA临床研究汇总见增强出版附加材料。

4 中药复方防治大肠腺瘤机制研究概况

4.1 肠道菌群 CRA发生与肠道内微生物密切相关,常伴随着肠道菌群的改变。补益类中药含有多糖成分,能够促进肠道有益微生物的生长,益生微生物的代谢产物又能够间接抑制致病微生物生长。另外中药除了能改变肠道菌群的组成和数量,还能保护肠黏膜屏障,防止致病菌及内毒素穿过肠黏膜。雷春红等^[44]的研究探讨了结肠腺瘤性息肉患者肠道菌群改变及温肾健脾方对其影响,该研究首先对脾肾阳虚型结肠腺瘤性息肉患者的肠道菌群特征进行了分析,发现患病组肠道菌群中拟杆菌门和厚壁菌门的比值较对照组明显升高,拟杆菌门两组之间比较差异不大,但是两组之间厚壁菌门、变形菌门、放线菌门、疣胃菌门及梭杆菌门的丰度均有显著差异,后又研究了9例脾肾阳虚型结肠腺瘤性息肉患者的肠道菌群结构,通过口服中药汤剂改变的肠道菌群更接近于前期实验中的健康人的肠道菌群结构。袁保^[45]也探究了清化健脾方对预防CRA术后复发的可能机制,运用16S rRNA测序技术检测了CRA患者与健康人肠道菌群的差异特点,

评估了清化健脾方中药干预前后,菌群数量降低的是大肠埃希菌-志贺氏菌属,菌群数量升高的是 *Lachnospirillum* 菌属,可以看出中药能够调整肠道菌群的数量从而调节肠道菌群,而大肠埃希菌-志贺氏菌属可能是结直肠癌的“启动菌”之一。张璐等^[46]采用条件性基因敲除 APC^{Min/+}小鼠肠道腺瘤模型,探讨了经方三物黄芩汤、大黄牡丹汤及薏苡附子败酱散对肠道菌群的影响,与模型组相比,各给药组肠道菌群的数量均有所改善,薏苡附子败酱散组改善效果最明显,该组乳酸菌属、双歧杆菌属等有益菌中呈明显上升趋势,拟杆菌属等物种呈下降趋势。表明3个方子均能通过改善肠道菌群结构和多样性,减少小鼠模型中腺瘤数量,其中薏苡附子败酱散效果最佳。

4.2 细胞增殖相关机制 CRA的癌变与多种细胞增殖信号通路相关,研究证实,磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路在多种恶性肿瘤疾病中发挥早期致癌作用,在CRA的早期阶段可发生蛋白酪氨酸磷酸酶基因(PTEN)的表达降低,进而激活PI3K/Akt信号通路,调控细胞增殖,从而促进肿瘤生长^[47]。肿瘤抑制蛋白53(p53)可通过促进DNA修复、调控细胞周期及细胞程序性死亡等途径,阻碍CRA的发生发展,是治疗CRA的关键通路^[48]。研究发现,槲皮素能够影响Akt磷酸化,下调Akt激酶,从而调控PI3K/Akt通路,抑制肠上皮-间质转化,并通过激活p53通路调控脂代谢通路,参与腺瘤细胞的凋亡^[49]。调控核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路与机体炎症密切相关,也是参与炎症转化的关键途径。NF- κ B可与PI3K/Akt通路相互作用,通过Akt间接调节NF- κ B通路进而影响细胞存活,p65被证实可调控Akt磷酸化^[50]。有研究表明,NF- κ B/RelA表达量在正常黏膜、腺瘤、腺癌中依次升高,说明NF- κ B通路激活参与了CRA癌变的进程。

张彦博等^[51]基于网络药理学方法分析了蚕梅方抗CRA的作用机制,通过数据库共检索出358个化合物,匹配到290个化合物,筛选得到化学成分49个,蛋白互作网络中共同靶基因9个,京都基因与基因组百科全书(KEGG)筛选得到8条通路,涉及癌症通路PI3K/Akt信号通路及p53信号通路,蚕梅方中叶酸、酪氨酸、环-(苯丙氨酸-酪氨酸)、槲皮素、鼠李素-3-O-鼠李糖苷、槲皮素-3-O- α -L-鼠李糖苷等主要成分,通过PI3K/Akt通路、p53通路参与调控CRA细胞增殖、促凋亡的作用。郭伟鑫等^[52]基于

生信分析方法预测了三仁汤主药防治CRA的效应靶点,通过数据库筛选出三仁汤主药成分苦杏仁、薏苡仁、半夏组分的潜在效应靶基因为MYC、HNF4A、GCG,与细胞生长、细胞周期和有丝分裂过程密切联系。霍聪慧^[53]基于数据挖掘和网络药理学分析了核心药组(党参、乌梅、干姜、黄连、半夏)活性成分共133种,发现p53等是该药组发挥治疗效应的关键靶点,通过抗炎、调控细胞增殖等方式发挥作用。张北平等^[20]探讨调肠消瘤方对CRA术后患者复发的可能作用机制时,采用免疫组化法检测结肠组织自噬相关蛋白1(Beclin1)、p53、环氧合酶-2(COX-2)表达,术后1年两组患者结肠组织Beclin1、p53、Cox-2表达均降低,且治疗组降低更明显该方可能通过抑制细胞自噬、减少异常细胞增殖、减轻结肠黏膜炎症而发挥疗效。本研究程海波团队研究探讨了参白解毒方对CRA形成及癌变的影响,机制研究发现参白解毒方可以显著抑制小鼠CRA形成及癌变,其作用机制可能与调控miRNA-222和PTEN表达、抑制PI3K/Akt信号通路、NF- κ B信号通路有关^[54-56]。贺亚敏^[57]认为跨膜蛋白16A/钙激活氯离子通道基因(TMEM16A)蛋白过表达是结直肠癌肿瘤出芽等预后差的高风险因素的独立预测因子,并通过免疫组化检测发现健脾化痰汤降低CRA复发的可能机制是通过下调肠黏膜的钙激活氯离子通道TMEM16A、COX-2及细胞增殖相关抗原Ki67的表达,降低细胞增殖活性,减少细胞的恶性转化。陈爱梅等^[58]在研究三子颗粒抑制小鼠脾虚型肠道腺瘤生长机制时,发现三子颗粒可能通过下调miR-205-5p,上调PTEN等表达,下调Ki67等表达发挥作用。

4.3 抗炎及调控免疫功能 赵雷等^[59]将112例脾虚湿阻证结肠息肉术后患者随机分2组,治疗组予平息丹口服3个月,对照组不予任何药物治疗,结果表明腺瘤性息肉治疗后胃泌素-17水平较对照组明显降低,且与治疗前相比差异明显。郭海军等^[17]观察了解毒活血健脾方对CRA患者术后炎症因子水平的影响,术后2个月中药干预组患者血清白细胞介素(IL)-18、IL-17、IL-1 β 水平较术前均降低,且中药干预组低于对照组。潘志梅^[27]发现理气六君子汤治疗8周后能够降低血清IL-18和胃泌素-17的水平。贾彦超等^[23]在研究益气散结方联合常规疗法治疗脾虚湿热兼血瘀证CRA术后临床研究时,发现中药治疗8周后,益气散结方能够降低肿瘤坏死因子- α 、IL-6、C反应蛋白、癌胚抗原等水平。刘访^[14]

在探究藤梨抗瘤方对CRA复发影响时,治疗组的辅助性T淋巴细胞CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、自然杀伤NK细胞的数值均高于对照组,在CRA性息肉小鼠模型中,藤梨抗瘤方能提高 γ 干扰素、IL-2、肿瘤坏死因子- α 含量及CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK细胞含量,增强免疫功能。陈婷婷等^[60]基于系统药理学分析了消癌解毒方防治CRA癌变的潜在机制,结果表明消癌解毒方可能与调控免疫炎症反应、细胞增殖及凋亡、机体衰老及体内激酶活性等过程有关。赵雷等^[26]研究了三子方对CRA患者免疫功能的影响,发现该方可改善CD4⁺、CD8⁺等免疫指标。有研究采用组学技术探讨了蚕梅方防治CRA的作用机制,采用组学交联分析表明,9个基因不仅在转录水平上受到蚕梅方的显著调控,而且这9个基因编码的蛋白质也受到蚕梅方的显著调控。生物信息富集结果选择人磷酸溶血素-磷酸组氨酸无机焦磷酸酯酶(LHPP)作为核心靶点,验证结果显示,与空白组比较,模型组中LHPP基因表达下调,治疗组表达增加。乌梅,僵蚕活性化合物与LHPP的分子对接分数皆为负数,表明结合力较好。该团队还研究了蚕梅方提取物能显著降低氧化偶氮甲烷(AOM)/右旋糖酐硫酸酯钠(DSS)小鼠腺瘤性息肉的发生率,且有明显的量效关系,其作用机制可能与抑制细胞周期相关蛋白D₁、显著下调IL-6表达有关^[61-62]。

5 小结

CRA目前的治疗仍然以内镜下腺瘤切除术为主,该方法快速有效,且能够有效预防腺瘤癌变,但切除后远期复发率高,术后缺乏有效的防治药物。近年来中医药在防治CRA术后复发和癌变中也做了很多临床研究探索,从这些研究中我们看到中医药在CRA的治疗中发挥了一定的作用,能够明显的改善患者的临床症状,提高生活质量,有效的降低患者术后腺瘤的复发和癌变,并且不良反应小安全性好,可与现代医学内镜下切除优势互补。针对中药复方防治CRA的机制探索发现中药复方可能在改善炎性微环境,提高机体免疫能力,改善肠道菌群结构等方面发挥重要作用。综上所述,这些研究为今后中医药更好地防治CRA提供了有力的证据,中医药可以弥补现代医学在CRA复发和癌变方面的不足之处,优势明显,但目前仍缺乏统一的辨证分型和组方标准,对体质调理缺乏研究,另外还缺少大样本、多中心的RCT研究作为更高的循证医学证据支持中医药的应用。同时在机制研究方面,由于中药复方组方成分复杂,含药血清、冻干粉、水提

剂等体外药物研究形式尚无统一标准,靶点不易明确,体外实验结果不稳定,无法揭示其具体作用机制。因此,通过总结不足之处,在今后的研究中应该更注重体质辨识的准确性,辨证施治的规范性,加大样本量和延长随访时间的深层次临床研究,利用各种组学技术手段精确探寻作用机制,为中医药的应用提供更坚实的证据。未来,随着中医药研究的深入开展,相信其在治疗CRA方面将会有更多的突破和发展。期待中医药学在CRA的治疗中发挥更大的作用,为患者带来更好的健康和生活质量。

[参考文献]

- [1] CHAKRADHAR S. Colorectal cancer: 5 big questions [J]. Nature, 2015, 521(7551): S16.
- [2] 王悦. 健脾化痰汤预防结肠腺瘤复发及复发相关因素的临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [3] JI J S, CHOI K Y, LEE W C, et al. Endoscopic and histopathologic predictors of recurrence of colorectal adenoma on lowering the miss rate [J]. Korean J Intern Med, 2009, 24(3): 196-202.
- [4] 钱泽南, 钱会南. 《黄帝内经太素》之“太素”辨析 [J]. 河北中医, 2014, 36(2): 291-293.
- [5] 曹建辉. 《证治准绳·目》评析 [J]. 中国中医眼科杂志, 1993(3): 54-55.
- [6] 魏玉霞, 高原, 樊越. 牛兴东治疗大肠息肉经验 [J]. 山东中医杂志, 2018, 37(12): 1018-1019, 1026.
- [7] 刘焯, 矫健鹏, 周昱岐, 等. 从痰论治结肠直肠癌癌前病变探析——魏品康教授临证经验撷英 [J]. 上海中医药大学学报, 2014, 28(6): 1-2.
- [8] 闫思蒙, 刘杨, 麻树人, 等. 200例大肠息肉患者中医体质与证候类型及其关系研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(6): 760-761, 772.
- [9] 张凌云, 郭士杰, 韩树堂. 内镜结合中医药治疗大肠息肉研究概述 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(11): 218-221.
- [10] 熊晓杰, 谷云飞. 健脾祛湿方对大肠腺瘤患者行内镜下治疗后的临床效果 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2020, 26(5): 964-967.
- [11] 许亚培, 龙润, 杨金国, 等. “健脾化痰方”对内镜下大肠腺瘤性息肉切除术后血清炎症因子、胃肠功能恢复及息肉复发的干预作用研究——附48例临床资料 [J]. 江苏中医药, 2021, 53(7): 30-33.
- [12] 单永改, 刘万里, 吴昊. 健脾利湿解毒方治疗大肠息肉内镜下治疗术后脾虚湿毒证31例临床研究 [J]. 江苏中医药, 2022, 54(8): 45-49.
- [13] 范钦梅, 韩树堂. 参苓白术散化裁治疗211例大肠息肉术后相关症状的临床观察 [J]. 临床医药文献电子

- 杂志, 2018, 5(95):155.
- [14] 刘访. 基于“扶正祛邪”理论运用“藤梨抗癌方”防治结直肠腺瘤的临床及基础研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [15] 方美花, 李静波, 周勇, 等. 健脾清肠方对结直肠腺瘤切除术后复发的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(1):50-53.
- [16] 李小兰, 袁刚, 朱俊张, 等. 健脾清热化湿法预防大肠息肉内镜下黏膜切除术后复发的研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(7):460-463.
- [17] 郭海军, 郭秀霞, 王本贤. 健脾消积清热法防治大肠腺瘤息肉复发临床研究[J]. 新中医, 2020, 52(9):66-69.
- [18] 姚艳茹. 天马颗粒防治肠道湿热型大肠腺瘤内镜术后复发疗效观察[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2022.
- [19] 余超, 李杨, 卢晓云, 等. 基于“健脾调肺”理论探究结肠腺瘤围手术期症状的干预治疗[J]. 中医药临床杂志, 2020, 32(7):1318-1322.
- [20] 张北平, 钟彩玲, 梁宝仪, 等. 调肠消瘤方治疗结直肠腺瘤患者术后1年复发情况——176例随机对照临床观察[J]. 中医杂志, 2020, 61(22):1971-1976.
- [21] 王慧敏, 赵宝林, 祝靳, 等. 清肠祛息汤防治腺瘤性大肠息肉术后复发的临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2021, 43(2):35-37.
- [22] 陈允旺, 田耀洲, 林琳, 等. 三子方对大肠腺瘤内镜治疗患者术后疗效、免疫功能及生活质量的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(9):119-122.
- [23] 贾彦超, 冀春丽, 张立明, 等. 益气散结方联合常规疗法治疗结直肠腺瘤术后临床研究[J]. 新中医, 2023, 55(6):121-126.
- [24] 田开放. 二藤散结胶囊对脾虚湿热兼血瘀型结直肠腺瘤防治作用的临床观察[D]. 太原: 山西中医药大学中医内科学, 2020.
- [25] 陈绮婷, 谢伟昌, 李京伟, 等. 健脾理肠汤预防腺瘤性大肠息肉术后复发临床观察[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(1):30-35.
- [26] 赵雷, 赵玉瑶, 赵法新. 经肠镜下腺瘤切除术联合健脾消积解毒法治疗大肠腺瘤性息肉[J]. 中医学报, 2020, 35(10):2227-2230.
- [27] 潘志梅. 理气六君子汤对腺瘤性大肠息肉患者内镜切除术后症状改善及复发率的影响[J]. 实用中西医结合临床, 2021, 21(6):84-86.
- [28] 黄广文, 周正, 黎丽和. 益气健脾活血化痰法对腺瘤性大肠息肉内镜切除后复发的疗效观察[J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28(9):42-44.
- [29] 牛晓玲, 孙志广, 周芬敏, 等. 健脾消痰法防治多发性结直肠腺瘤内镜术后复发的临床观察[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(4):738-740.
- [30] 任静. 除痰解毒方防治结直肠腺瘤术后复发的临床疗效研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2021.
- [31] 张筱雨. 化浊解毒健脾汤防治结直肠腺瘤性息肉术后复发临床观察[D]. 济南: 山东中医药大学, 2022.
- [32] 代秋颖. 加减乌梅丸预防大肠腺瘤经内镜下治疗后复发的临床研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [33] 孙志华, 杨小军, 黄玉兰, 等. 济生乌梅片预防结直肠腺瘤术后复发的临床研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(8):559-563.
- [34] 刘智勇, 沈忠, 张秀峰, 等. 局方“五积散”预防寒湿体质结直肠息肉复发的临床随机对照研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(5):396-399.
- [35] 王丛礼, 洪丽君, 程春华, 等. 中药保留灌肠法10年经验总结[J]. 中国民间疗法, 2015(3):66-66, 67.
- [36] 范世平, 马晓霖, 饶振芳. 中药保留灌肠防治多发性腺瘤性结直肠息肉内镜治疗后再复发[J]. 北京中医药大学学报, 2003, 26(3):74-75.
- [37] 徐升, 吴敏华, 徐芳, 等. 平息汤保留灌肠联合益生菌对腺瘤性肠息肉术后的影响[J]. 新中医, 2022, 54(1):104-107.
- [38] 王一清. 中药复方穴位敷贴干预脾湿夹瘀型结肠腺瘤性息肉复发的探索性研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [39] 李盈. 温补脾肾方贴敷神阙加艾灸中脘干预阳虚质结直肠息肉摘除术后临床研究[J]. 新中医, 2021, 53(18):179-183.
- [40] 张凤敏, 卢晓敏, 胡庆昌. 培土生金法预防大肠息肉复发的临床研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2015, 23(5):342-344.
- [41] 钟梓尤. 中药口服联合保留灌肠预防腺瘤性肠息肉术后复发的临床观察[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [42] 俞媛, 张婷, 王卿华, 等. 益气活血方联合穴位注射对结直肠腺瘤性息肉切除术后肠道功能的影响[J]. 山西中医, 2023, 39(4):15-17.
- [43] 余洁, 李莹莹, 简辉, 等. 五倍子乌梅汤保留灌肠结合穴位透皮刺激治疗肠息肉临床效果观察[J]. 四川中医, 2023, 41(3):95-97.
- [44] 雷春红, 林一帆. 温肾健脾方对脾肾阳虚型结肠息肉患者肠道菌群影响[J]. 临床军医杂志, 2018, 46(6):642-645.
- [45] 袁保. 结直肠腺瘤患者肠道菌群特征及清化健脾方预防结直肠腺瘤术后复发的临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [46] 张璐, 隋华, 伏杰, 等. 经方对条件性基因敲除

- APC^{Min/+}小鼠肠道腺瘤发生和肠道菌群的影响[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(5): 2327-2332.
- [47] WANICZEK D, SNIETURA M, LORENC Z, et al. Assessment of PI3K/Akt/PTEN signaling pathway activity in colorectal cancer using quantum dot-conjugated antibodies [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(1): 1236-1240.
- [48] 洪梓德, 莫志贤. 中药抗肿瘤机制中的11种信号通路[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(21): 205-218.
- [49] 刘丽, 任远, 李昊文, 等. 黄芪皂苷对神经胶质瘤的体外抑制作用及机制研究[J]. 中国医药导报, 2013, 10(3): 35-36, 39.
- [50] CHEN H, GAO J, DU Z, et al. Expression of factors and key components associated with the PI3K signaling pathway in colon cancer [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 5465-5472.
- [51] 张彦博, 付晓伶, 杨健, 等. 蚕梅方抗结直肠腺瘤作用机制的网络药理学分析[J]. 上海中医药大学学报, 2020, 34(4): 72-80.
- [52] 郭伟鑫, 赵琦, 王秀琳, 等. 基于生信分析赵琦教授对三仁汤主药治疗结直肠腺瘤的预测研究[J]. 贵州医药, 2019, 43(12): 1859-1862.
- [53] 霍聪慧. 基于数据挖掘与网络药理学探讨王晞星教授防治肠道腺瘤性息肉的用药规律及作用机制[D]. 太原: 山西省中医药研究院, 2022.
- [54] 刘见荣, 沈卫星, 程海波, 等. 参白解毒方显著抑制小鼠结直肠腺瘤的形成及癌变: 基于PTEN/PI3K/Akt通路[J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(10): 1452-1461.
- [55] 江东. 基于炎癌转化探讨参白解毒方抑制结直肠腺瘤癌变的药效及机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [56] 刘见荣, 黄敏, 范旻旻, 等. 参白解毒方通过调控PTEN/PI3K/Akt信号通路抑制结直肠癌细胞增殖[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(14): 36-43.
- [57] 贺亚敏. 钙激活氯通道TMEM16A/Anoctamin1在恶性上皮性肿瘤及健脾化痰汤干预结直肠腺瘤术后复发中的作用和机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [58] 陈爱梅, 陈允旺, 魏引延, 等. 三子颗粒下调miR-205-5p抑制小鼠脾虚型肠道腺瘤生长研究[J]. 药物评价研究, 2023, 46(6): 1224-1231.
- [59] 赵雷, 赵玉瑶, 娄静, 等. 平息丹对脾虚湿阻证结肠息肉经内镜切除术后患者临床疗效及相关血清指标的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(10): 82-85.
- [60] 陈婷婷, 沈卫星, 程海波. 基于系统药理学探讨消癌解毒方防治结直肠腺瘤性息肉癌变机制[J]. 中医学报, 2021, 36(1): 165-170.
- [61] 张华月, 马新文, 鄂裘恺, 等. 蚕梅方提取物对AOM/DSS诱发腺瘤性息肉小鼠的防治作用[J]. 上海中医药大学学报, 2018, 32(1): 55-59.
- [62] 郭翠. 采用组学技术探讨腺瘤性息肉模式小鼠发病分子机制及中药干预作用[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2022.

[责任编辑 张丰丰]