

肠道微生态与中医药抗肿瘤机制的相关性探讨

濮文渊¹, 汪志霞², 周春祥¹, 孙松娴^{1*}

(1. 南京中医药大学基础医学院, 江苏省南京市栖霞区仙林大道 138 号, 210023; 2. 南京医科大学附属明基医院)

摘要 肠道菌群失调不仅影响肠道恶性肿瘤、肠易激综合征的发生发展, 而且与乳腺癌、肺癌、肝癌等恶性肿瘤的发生也密切相关。基于中医药多途径多靶点的抗肿瘤机制, 认为调节肠道微生态或许是中药或复方发挥抗肿瘤效应的重要一环。通过查阅文献, 归纳并总结部分既能调节肠道微生态又具有抗肿瘤作用的中药及中药复方, 希冀为中医药抗肿瘤研究提供新思路。

关键词 恶性肿瘤; 肠道菌群; 肠道微生态; 中药复方

1 肠道微生态影响肿瘤发生发展及预后

近来国际顶级期刊对肠道微生态紊乱与恶性肿瘤的相关性进行了报道^[1-3], 这引起了肿瘤医学研究领域的重视。肠道菌群失调不仅影响肠道恶性肿瘤、肠易激综合征的发生发展, 而且与乳腺癌、肺癌、肝癌等恶性肿瘤的发生也密切相关^[4-6]。在肿瘤发生之前良好的肠道微生态有助于减少肠道内的有害物质, 维护肠道黏膜完整性, 减轻炎症反应; 而在肿瘤形成阶段则能使机体产生较强的免疫力来对抗肿瘤, 减少肿瘤细胞增殖并增加其凋亡^[7]。

在临床上, 肿瘤患者在经历诸如手术创伤、机体应激、药物因素、肠道动力异常、胃肠道免疫功能紊乱、饮食等因素以后均可能导致肠道菌群严重失调、肠黏膜损伤、免疫功能紊乱, 发生肠屏障功能障碍, 造成肠道细菌和内毒素易位。Wang 等^[8]研究发现, 与健康成人相比, 结直肠癌患者肠道菌群具有显著性差异。吴恺明等^[9]对胃癌或结直肠癌接受手术治疗的 1302 例患者进行回顾性分析, 发现接受抗生素治疗超过 7 天的患者, 肠道菌群失调的发生率高达 70%。

在利用化疗或免疫疗法治疗肿瘤时, 肠道菌群是抑制肿瘤免疫逃逸并增加药物敏感性的关键因素。已有研究^[10-11]表明, 肠道菌群能够通过调节肿瘤微环境中抗肿瘤相关免疫反应, 从而增强抗癌

药物的治疗效果。并且有学者^[7]提出, 肠道菌群不但参与了肿瘤的发生与发展, 还参与了肿瘤的治疗。因此, 通过调节肠道微生态影响肠黏膜免疫功能或许是今后肿瘤治疗研究的切入点。

2 潜在调节肠道微生态的抗肿瘤中药及中药复方

已有研究发现, 中医药与肠道微生态关系密切, 其研究证型主要以脾气虚证、肾阳虚证、湿热证、脾虚湿盛证为多^[12], 且临床上脾虚气滞证、湿热蕴结证、脾虚湿盛证也是消化道肿瘤放疗、化疗术后常见证型^[13-14]。基于其证型相似性, 我们推测两者在用药上也有相同。我们查阅与肠道微生态关系密切的肿瘤相关文献, 发现的确存在一些中药或复方既能调节肠道微生态, 又具有抗肿瘤作用, 因此假设这些中药或复方的抗肿瘤作用是通过调节肠道微生态来实现的。换言之, 调节肠道微生态有可能是中药或复方发挥抗肿瘤效应的重要一环。然从调节肠道微生态角度来阐明抗肿瘤机制者鲜而有之, 故将其归纳如下, 为今后进一步研究提供参考。

2.1 中药复方

2.1.1 健脾益气类 钱垠等^[15]在对四君子汤加味应用治疗结直肠癌术后化疗患者的研究中发现, 治疗组两年复发转移率明显低于对照组; 另有研究显示^[16], 四君子汤可显著提高脾虚小鼠肠道内的菌群多样性, 尤其有助于双歧杆菌和乳杆菌的恢复。有学者发现, 参苓白术散可提高荷瘤鼠白细胞介素 2 (IL-2)、干扰素 γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平^[17], 且能有效降低晚期胃癌化疗患

基金项目: 国家自然科学基金(81774021)

* 通讯作者: songxiansun@126.com

者的毒副反应,提高免疫功能,改善生活质量^[18];并且参苓白术散还可使抗生素诱导的肠道菌群失调小鼠乳酸杆菌、双歧杆菌数量升高^[19]。

2.1.2 理气通便类 研究发现,桃核承气汤具有抑瘤形态学表现,能促进肿瘤细胞凋亡^[20];同时对重症急性胰腺炎大鼠的肠道功能有良好的改善作用,可减轻炎症反应,增加乳酸杆菌、双歧杆菌数量,改善肠道菌群功能^[21]。大承气汤治疗肿瘤合并肠梗阻有较好的临床疗效^[22],大承气汤加减可促进直肠肿瘤患者术后肠道功能的恢复^[23],而方中大黄、芒硝及厚朴对双歧杆菌和嗜酸乳杆菌都表现为抑制作用,并与药物浓度成正比^[24]。此外,赤芍承气汤可以明显改善肠道菌群失调,增加肠道有益菌的数量与比例,减少革兰阴性杆菌等有害菌群的数量,降低血清 TNF- α 水平^[25]。

2.1.3 化湿止泻类 肺癌患者化疗后常常伴有腹泻症状,肠道双歧杆菌数量明显降低,而肠球菌数量增高,肠道菌群失调进一步加重;而柳影^[26]运用平胃散治疗后,患者双歧杆菌增多、肠球菌和肠杆菌减少、细胞免疫功能提高、腹泻率下降,表明平胃散可通过调整患者化疗后肠道的微生态失调,减轻化疗的毒副反应。庄鹰^[27]使用苓桂术甘汤加味治疗肿瘤化疗后胃肠道反应 32 例,总有效率为 93.75%;江月斐等^[28]用加味苓桂术甘汤治疗腹泻型肠易激综合征脾虚证患者,发现患者肠道需氧菌酵母菌数量明显减少,厌氧菌双歧杆菌、乳杆菌、拟杆菌、消化球菌则明显增加。

2.1.4 清热利湿类 陈骁等^[29]研究发现,葛根苓连汤含药血清可上调人肝癌细胞株 P38、c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 的表达,下调细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 的表达;而 Xu 等^[30]发现,葛根苓连汤可调节患者肠道益生菌数量,改变肠道微生态。另有学者发现,甘草泻心汤对胃肠道肿瘤患者术后肠道菌群失调及血清白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 10 (IL-10) 有显著影响,可有效降低术后并发症的发生^[31];甘草泻心汤可增加复发性溃疡性结肠炎患者肠道乳酸菌和双歧杆菌等益生菌的含量^[32];大黄牡丹汤是治疗肠痛的方药,能显著抑制脆弱拟杆菌体外增殖,增加乳杆菌属、乳球菌属、变形菌属数量,减少埃希菌属数量^[33];同时大黄牡丹汤还可治疗大鼠胰腺癌,可促进肿瘤细胞凋亡^[34]。

2.2 单味中药及提取物

除中药复方外,已有较多文献报道单味中药或

提取物对肠道菌群和肿瘤具有影响,大致可分为以下三类。

2.2.1 补气健脾类 党参多糖对小鼠移植性肿瘤具有显著的抑制效应,可影响荷瘤小鼠白细胞介素 4 (IL-4) 和 IL-2 水平^[35];且高剂量党参可明显提高小鼠肠内容物中乳杆菌水平,明显降低大肠杆菌水平^[36]。白术可通过多种途径产生抗肿瘤作用,主要表现在促进肿瘤细胞凋亡,降低瘤细胞的增殖、提高机体抗肿瘤能力等^[37]。鄢伟伦等^[38]发现,高剂量白术干预后小鼠肠道的双歧杆菌和乳杆菌数量增多,肠杆菌数量减少,表明白术具有促进小鼠肠道双歧杆菌和乳杆菌增殖、改善肠道菌群状态的作用。茯苓多糖不但具有提高机体免疫监视清除功能,增强机体对肿瘤细胞的杀伤能力,还可以打破机体免疫耐受,逆转肿瘤细胞免疫逃逸,增强机体的抗肿瘤免疫效能,而高剂量茯苓可显著提高小鼠肠内容物中双歧杆菌水平^[39]。

2.2.2 清热解毒类 徐君^[40]发现,黄芩、黄连及其药对均可显著促进肠道有益菌群的生长,抑制有害菌群的生长。黄芩苷对体外培养的人肿瘤细胞和接种的小鼠肿瘤具有明显的抑制作用,黄芩苷对肿瘤细胞的端粒酶活性有抑制作用^[41]。而黄连素不仅能抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡,还能改善肿瘤患者的恶病质状态^[42]。

2.2.3 补益肝肾药 有研究显示,山茱萸提取物在体内均可明显抑制 Lewis 肺癌细胞的增殖,阻滞细胞周期^[43];另有研究发现,山茱萸煎液能促进有益菌双歧杆菌和乳酸杆菌的生长,同时对有害菌肠杆菌和肠球菌的生长具有抑制作用^[44]。枸杞多糖也被发现对肺癌、食管癌、肝癌、大肠癌、宫颈癌、前列腺癌、卵巢癌等肿瘤有治疗作用^[45],其可调节小鼠肠道微生态失调,增加肠道双歧杆菌、乳酸杆菌、肠杆菌、肠球菌,能够纠正抗生素相关性菌群失调^[46]。

3 小结

综上所述,已有研究发现相当数量的抗肿瘤中药及中药复方与肠道微生态关系密切。这些中药及复方以健脾益气利湿为主,均可促进有益肠道菌群生长,进而提高机体免疫力。虽然目前肿瘤与肠道微生态的相关性研究尚无明显结论,但从以上文献分析不难发现,肠道微生态作为机体免疫系统中重要的组成部分,很可能在抗肿瘤中发挥重要作用,影响消化道以外肿瘤的发生发展。故而我们推测,

其抗肿瘤机制可能是通过调节人体肠道微生态而提高机体免疫,抑制肿瘤复发转移,从而改善预后。今后可以通过研究相关中药及复方的抗肿瘤机制与肠道微生态的相关性,发掘新的抗肿瘤靶点或通路,为中医药抗肿瘤研究提供新思路。

参考文献

- [1] ROUTH B, LE CHATELIER E, DEROSA L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors [J]. Science, 2018, 359(6371): 91-97.
- [2] MATSON V, FESSLER J, BAO R, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients [J]. Science, 2018, 359(6371): 104-108.
- [3] GOPALAKRISHNAN V, SPENCER CN, NEZI L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients [J]. Science, 2018, 359(6371): 97-103.
- [4] WANG X, YANG Y, HUYCKE MM. Microbiome-driven carcinogenesis in colorectal cancer: Models and mechanisms [J]. Free Radic Biol Med, 2017, 105: 3-15. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.10.504.
- [5] YANG J, TAN Q, FU Q, et al. Gastrointestinal microbiome and breast cancer: correlations, mechanisms and potential clinical implications [J]. Breast Cancer, 2017, 24(2): 220-228.
- [6] HERREROS MARTÍNEZ B. Gastric microbiota and carcinogenesis-Current evidence and controversy [J]. Rev Esp Enferm Dig, 2016, 108(9): 527-529.
- [7] 鄢和新,秦晨捷,王红阳,等. 肠道微生态与肿瘤研究进展 [J]. 生命科学, 2017, 29(7): 630-635.
- [8] WANG T, CAI G, QIU Y, et al. Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers [J]. ISME J, 2012, 6(2): 320-329.
- [9] 吴恺明,何裕隆,陈剑辉,等. 胃肠道肿瘤术后肠道菌群失调的易感因素分析 [J]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2015, 7(2): 73-76.
- [10] 陆珏,王莹. 恶性肿瘤患者便秘相关因素分析与护理措施 [J]. 当代护士(上旬刊), 2016(1): 90-92.
- [11] 李素珍. 中晚期恶性肿瘤化疗患者便秘相关因素的调查与分析 [J]. 中国社区医师, 2016, 32(2): 73-74.
- [12] 张玉,张军峰,杨亚平. 近十五年来肠道微生态的中医药研究概况 [J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(11): 2442-2445.
- [13] 王泳,黄争荣,王榕平,等. 结直肠癌中医证型与血清炎症因子水平相关性研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(7): 883-884.
- [14] 朱萌萌,崔倩倩. 胃癌患者化疗前后的中医研究 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(8): 159-160.
- [15] 钱垠,黄欣,刘青. 健脾中药对结直肠癌术后复发转移的干预作用 [J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(1): 80-81.
- [16] 孟良艳,陈秀琴,石达友,等. 四君子汤对脾虚大鼠肠道菌群多样性的影响 [J]. 畜牧兽医学报, 2013, 44(12): 2029-2035.
- [17] 黄争荣,王泳,王榕平,等. 参苓白术散对荷瘤小鼠血清 IL-2、IFN- γ 、TNF- α 的影响 [J]. 光明中医, 2010, 25(9): 1584-1586.
- [18] 邵扣凤,肖平. 参苓白术散加减方对晚期胃癌化疗患者毒副反应及免疫功能的影响 [J]. 中医药导报, 2016, 22(8): 26-28, 32.
- [19] 董开忠,高永盛,秦宁恩加,等. 参苓白术散对抗生素引起肠道菌群失调小鼠的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(1): 154-157.
- [20] 王征. 桃核承气汤对荷瘤鼠抑癌基因 P53 及 P21 影响的实验研究 [J]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2009.
- [21] 刘丽,刘大晟,吴先林. 桃核承气汤对重症急性胰腺炎大鼠肠道功能的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2018, 35(1): 106-111.
- [22] 蒋志诚,胡胜云,宋乐勇. 大承气汤治疗肿瘤合并肠梗阻 20 例临床观察 [J]. 中医药导报, 2014, 20(12): 47-48.
- [23] 余吉平,袁玥旻,裘建明,等. 加味大承气汤对直肠癌患者术后肠功能恢复的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(4): 419-421.
- [24] 李平兰,时向东,吕燕妮,等. 常见中草药对两种肠道有益菌体外生长的影响 [J]. 中国农业大学学报, 2003, 8(5): 33-36.
- [25] 杨大国,吴其恺,张振宇,等. 赤芍承气汤对重度肝病患者的肠道菌群的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2005, 13(6): 360-363.
- [26] 柳影. 平胃散对气虚痰湿型肺癌化疗后肠道微生态及免疫功能影响临床研究 [J]. 中医临床研究, 2009, 6(1): 68.
- [27] 庄鹰. 苓桂术甘汤加味治疗肿瘤化疗后胃肠道反应 32 例 [J]. 云南中医中药杂志, 2010, 31(12): 38-39.
- [28] 江月斐,劳绍贤,邝枣园,等. 加味苓桂术甘汤对腹泻型肠易激综合征肠道菌群的影响 [J]. 福建中医学院学报, 2006, 16(6): 7-9.
- [29] 陈骁,贺华,苏畅,等. 葛根苓连汤含药血清及其主要代谢物对人肝癌 Huh7 细胞株 P38MAPK 信号通路的影响 [J]. 广东药学院学报, 2015, 31(2): 258-262.
- [30] XU J, LIAN F, ZHAO L, et al. Structural modulation of gut microbiota during alleviation of type 2 diabetes with a Chinese herbal formula [J]. ISME J, 2015, 9(3): 552-562.

- [1] 魏俊,童仕伦. 甘草泻心汤对胃肠道肿瘤术后肠道菌群失调及血清白介素的影响 [J]. 四川中医, 2016, 34(9): 85-88.
- [2] 赵秋枫,王实,夏亮. 甘草泻心汤治疗复发性溃疡性结肠炎临床研究 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2013, 21(3): 133-136.
- [3] 郑彦懿,温如燕,罗霞,等. 大黄牡丹汤对肠道菌群的体外作用 [J]. 广州中医药大学学报, 2016, 33(3): 357-361.
- [4] 王云检,张琨,蒙博,等. 大黄牡丹汤对胰腺癌大鼠的治疗作用和肝肾保护作用 [J]. 吉林大学学报(医学版), 2017, 43(6): 1069-1073.
- [5] 陈嘉屿,胡林海,吴红梅,等. 党参多糖对荷瘤小鼠免疫应答及抑瘤作用研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(17): 1357-1362.
- [6] 宋克玉,江振友,严群超,等. 党参及茯苓对小鼠肠道菌群调节作用的实验研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(2): 142-145.
- [7] 向小庆,叶红. 白术抗肿瘤作用的研究及应用进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(8): 367-370.
- [8] 鄢伟伦,王帅帅,任霞. 白术对小鼠肠道菌群调节作用的实验研究调节作用的实验研究 [J]. 山东中医杂志, 2011, 30(6): 417-419.
- [9] 林丽霞,梁国瑞,陈燕,等. 茯苓多糖的免疫效应和抗肿瘤作用研究进展 [J]. 环球中医药, 2015, 8(1): 112-115.
- [10] 徐君. 黄芩-黄连药对与肠道菌群的相互作用研究 [J]. 南京: 南京中医药大学, 2014: 125.
- [11] 李宏捷,谢文利,朱江. 黄芩苷的抗肿瘤作用及对肿瘤细胞端粒酶的影响 [J]. 江苏医药, 2008, 34(9): 931-933.
- [12] 孟芳,谭小武. 黄连素诱导肿瘤细胞凋亡机制的研究进展 [J]. 中国现代医药杂志, 2016, 18(4): 99-102.
- [13] 贾羲,苏成福,董诚明. 山茱萸提取物抗肿瘤作用及机制探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(20): 117-121.
- [14] 赵敏. 山茱萸-熟地黄药对与肠道菌群的相互作用研究 [J]. 南京: 南京中医药大学, 2015: 72.
- [15] 郭培培. 枸杞多糖的抗肿瘤作用及其机理研究现状 [J]. 北京联合大学学报(自然科学版), 2011, 25(4): 26-29, 40.
- [16] 程翔. 采用 PCR-DGGE 方法测定枸杞多糖对小鼠肠道菌群失调的调整作用 [J]. 佳木斯: 佳木斯大学, 2013: 40.

Analysis of the Correlation Between Gut Microbiota in Cancer and Anti-tumor Mechanism of Traditional Chinese Medicine

PU Wenyuan¹, WANG Zhixia², ZHOU Chunxiang¹, SUN Songxian¹

(1. School of Basic Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023; 2. BENQ Medical Center, Affiliated to Nanjing Medical University)

ABSTRACT The imbalance of gut microbiota is not only involved in development of intestinal malignant tumor, irritable bowel syndrome, but also in breast cancer, lung cancer, liver cancer and other malignant tumors. Based on the multiple ways of traditional Chinese medicine (TCM) anti-tumor mechanism, we assume that the Chinese medicine compound which regulate the gut microbiota may play a significant part in the anti-tumor. We summarized papers involving the Chinese medicine compound having both effect of balancing gut microbiota and antitumor, hoping to provide new way of study for the anti-tumor research of TCM.

Keywords malignant tumor; gut microbiota; gut microbiota; Chinese medicine compound

(收稿日期: 2018-08-28; 修回日期: 2018-10-10)

编辑: 黄健

欢迎邮购《中医杂志》过刊

1985、1987、1988、1989、1990、1992、1993、1994、1995、1996、1999、2000、2001 年合订本, 每本 100 元, 2002 年合订本 105 元, 2003 年合订本 105 元, 2004 年合订本 115 元, 2005 年合订本 125 元, 2007—2010 年合订本每年 140 元。2011(缺 5、6 期)—2013 年每册 9.80 元, 2014(缺 21 期)—2017 年(缺 3、5、15、18 期) 每册 15 元, 2018 年每册 20 元(缺 5、7、9 期)。2011—2013 年合订本(每年 4 本), 每年 280 元, 2014、2015、2016、2017 年合订本(每年 4 本), 每年 400 元。2018 年合订本, 300 元(共 4 本)。《中医杂志》2006—2008 年增刊每册 40 元。以上免费邮寄, 如需挂号每件另加 3 元。

欲购者请汇款至北京市东直门内南小街 16 号, 收款人: 中医杂志社

或关注《中医杂志》官方微信 (zyzzgz) 购买。邮编: 100700, 电话: (010) 64089195。