

• 综 述 •

中医药防治大肠癌复发转移的研究概况

李 佳 王文海*

(上海中医药大学附属曙光医院东院肿瘤科, 上海市浦东新区张衡路 528 号, 201208)

基金项目: 上海市教委资助项目(09jw30)

* 通讯作者: wwhdoctor@gmail.com, (021)20256613

[摘 要] 对近年来中医药抗大肠癌复发转移方面的临床研究及实验研究进行综述, 并分析其研究现状。

[关键词] 中医药疗法; 大肠癌; 复发转移; 研究进展

大肠癌包括结肠癌和直肠癌, 是最常见的消化道恶性肿瘤。在世界范围内发病率居于恶性肿瘤的第 3 位^[1]。目前西医治疗大肠癌的主要手段仍以手术切除为主, 但术后约 30% 的患者最终发生复发转移, 术后复发转移是治疗失败的主要原因。单纯辅助化疗、放疗等并不能有效地减少大肠癌术后复发转移。中医药在防治大肠癌复发转移方面有一定作用, 尤其是一些健脾中药复方在减少大肠癌术后复发转移方面有比较确切的疗效, 概述如下。

1 中医药防治大肠癌复发转移的临床研究

多项研究表明, 以健脾益气为主要治则的复方有抗大肠癌复发转移的作用。这可能源于大肠癌术后正气受损, 邪之所凑, 其气必虚, 固后天之本, 正气足, 可抗邪, 不易产生积聚再起。如《医宗必读》中所云: “积之成也, 正气不足, 而后邪气踞之”。

1.1 以益气健脾治则立方

健脾方由四君子汤加减变化而来, 由黄芪 30g, 党参 30g, (炒) 白术 15g, 茯苓 15g, 甘草 6g, (炒) 薏苡仁 30g, 陈皮 6g 组成, 功用以健脾益气为主。钱垠等^[2] 观察健脾方对结肠癌、直肠癌术后复发转移的干预作用, 将 70 例患者随机分为治疗组 40 例, 对照组 30 例。对照组给予草酸铂+甲酰四氢叶酸钙+5-氟尿嘧啶化疗。治疗组化疗方法及时间同对照组, 中药以健脾方辨证加减, 所有患者均接受 1~6 个周期的化疗, 治疗组患者平均服用中药 616 天。结果显示, 两组患者 1 年和 3 年复发转移率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 而治疗组 2 年复发转移率为 5%, 对照组为 23.33%, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 说明健脾中药对疾病的影响主要是在术后第 2 年。两组患者复发转移中位时间比较, 对照组为 (15.3±11.6) 个月, 治疗组为 (28.1±6.9) 个月, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。表明健脾中药

在降低结肠癌、直肠癌术后复发转移率方面具有一定的干预作用。

扶正胶囊由人参、白术、茯苓、甘草、豆蔻、陈皮、木香、(炒) 麦芽、鸡内金等组成, 有健脾益气、开胃醒脾之功。祛邪胶囊由巴豆、吴茱萸、干姜、肉桂、川乌、半夏、橘红等组成, 有燥湿化痰、行气活血、健脾消食之效。两药并用, 对大肠癌术后患者脾胃虚弱、余邪尚存的病机特点有较好的治疗效果。雒琳等^[3] 对大肠癌根治术及常规化疗、放疗后 II、III 期患者, 进行同期队列对照, 其中治疗组 53 例应用扶正胶囊及祛邪胶囊治疗, 对照组 48 例不加特殊干预, 只定期随访, 观察两组 1 年、2 年、3 年复发转移率及复发转移时间。治疗组 1 年、2 年、3 年复发转移率分别为 0、2.7%、14.8%, 对照组为 6.2%、24.2%、30.8%。两组比较, 2 年复发转移率差异有统计学意义 ($P<0.05$), 1 年、3 年复发转移率差异无统计学意义 ($P>0.05$), 治疗组出现复发转移的平均时间为 (26.2±4.5) 个月, 对照组为 (14.2±4.2) 个月, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。可见扶正胶囊与祛邪胶囊对大肠癌术后防止复发转移具有较好的疗效。杨宇飞等^[4] 采用随机双盲对照方法, 对祛邪胶囊减少大肠癌复发转移的临床研究中显示, 1 年、2 年、3 年复发转移率治疗组分别为 0(0/23)、0(0/8) 和 50.0%(2/4), 对照组分别为 9.5%(2/21)、18.2%(2/11) 和 50.0%(3/6), 两组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 复发转移时间治疗组平均为 (31.5±7.8) 个月; 对照组为 (19.0±13.9) 个月, 两组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。术后 1 年观察期的初步结果说明祛邪胶囊可能对延缓复发转移有一定疗效, 但仍需进一步随访观察及扩大样本量, 才能得出最终结论。这与雒琳等^[3] 研究结果相似, 对该结果的进一步随访显示, 两组在 2 年和 3 年复

发转移率方面比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

1.2 以益气健脾、清热解毒、活血化瘀治则立方

针对大肠癌术后“虚、瘀、毒”病机特点立方。健脾消癌饮是由党参 15g,白术 15g,茯苓 15g,黄芪 20g,灵芝 15g,薏苡仁 30g,淫羊藿 15g,丹参 15g,白花蛇舌草 30g,七叶一枝花 30g,半枝莲 30g,石见穿 30g,莪术 10g,法半夏 10g,木香 6g,(炒)枳壳 6g,甘草 6g 组成,具有健脾益气、化瘀解毒的作用。蒋益兰等^[5]探讨健脾消癌饮配合化疗拮抗大肠癌术后复发转移的疗效。将 122 例患者随机分为治疗组 62 例,对照组 60 例。对照组用 CF+5-Fu 方案进行化疗,治疗组在化疗同时口服健脾消癌饮 6 个月。结果治疗组复发转移率为 25.8%,对照组为 48.3% ($P < 0.05$);治疗组五年生存率为 63.4%,对照组为 35.5% ($P < 0.05$),表明健脾消癌饮配合化疗能降低大肠癌术后的复发转移率,延长生存期。

胃肠安方是上海中医药大学附属龙华医院邱佳信教授的经验方,由太子参、(炒)白术、茯苓、陈皮、青皮、红藤、野葡萄藤、绿萼梅等组成,具有健脾益气、理气祛湿、化瘀解毒之功。顾缨等^[6]回顾性地收集 72 例大肠癌患者资料,统计中药组、中西药组及单纯化疗组五年生存率及 1 年、2 年转移率并比较疗效。中药为口服胃肠安方加减,化疗以 5-Fu、MMC 为主的方案。统计结果显示,中药组五年生存率 77.5%,中西结合组为 75.25%,二者均高于单纯化疗组 (37.51%),差异有统计学意义 ($P < 0.05$);中药组 1 年、2 年转移率分别为 14.17%、23.44%,中西医结合组为 18.30%、24.15%,明显低于西药组的 40%、63.33% ($P < 0.05$)。提示胃肠安方能有效提高大肠癌术后患者五年生存率,降低 1 年、2 年转移率。

1.3 以益气健脾、清热解毒、活血化瘀、温补肾阳治则立方

健脾消瘤方是复旦大学附属中山医院中医科根据大肠癌术后脾肾两虚、余毒未清而自拟的经验方。由党参 15g,黄芪 30g,白术 15g,八月札 15g,茯苓 30g,薏苡仁 30g,菝葜 30g,莪术 30g,郁金 15g,土茯苓 30g,野葡萄藤 30g,蜈蚣 2g,壁虎 6g,(煅)瓦楞子 30g,天葵子 12g,黄精 30g,山茱萸 15g,淫羊藿 15g,菟丝子 15g 组成,具有健脾扶正、化瘀散结之功。马骏等^[7]观察健脾消瘤方合并化疗预防大肠癌术后复发、转移的疗效。将 53 例患者随机分为治疗组 28 例,对照组 25 例。对照组采用 CF+5-Fu 或 CF+5-

Fu+L-OHP 方案进行化疗,治疗组在化疗同时服健脾消瘤方 6 个月。结果治疗组转移、复发 3 例,占 10.7%,对照组转移、复发 9 例,占 36%,治疗组转移复发率低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),表明健脾消瘤方有良好的抗复发转移作用。

1.4 以益气健脾养阴治则立方

贞芪扶正胶囊以黄芪、女贞子等为主要成分,具有健脾益气、提高免疫力,益肾促进骨髓造血功能,与化疗相配合,具有明显的减毒增效的作用。高海德等^[8]回顾性地将同时应用贞芪扶正胶囊和化疗药的治疗组 40 例与单用化疗药 CF+5-Fu 治疗的对照组 31 例大肠癌术后患者进行对比,发现应用治疗组复发率低于对照组,且差异有统计学意义 ($P < 0.05$),表明贞芪扶正胶囊可以抑制肿瘤的复发。

1.5 以益气健脾养阴、清热解毒、活血化瘀治则立方

益气补肾口服液是依据中医有关大肠癌术后脾肾亏虚的病机,结合术后转移复发的病理基础而设,由黄芪 20g,茯苓 12g,女贞子 12g,枸杞子 12g,猪苓 12g,莪术 10g,半枝莲 30g,藤梨根 30g,薏苡仁 30g,八月札 10g,大枣 30g,炙甘草 6g 组成,具有健脾补气、滋阴补肾、活血解毒之功效。刘云霞等^[9]观察益气补肾口服液抗大肠癌术后复发转移的作用,将 54 例大肠癌术后患者随机分为治疗组(益气补肾口服液配合化疗)33 例,对照组(单纯化疗)21 例,观察 12 个月。结果显示,治疗组转移复发率为 3%,对照组转移复发率为 19%,治疗组的转移复发率明显低于对照组 ($P < 0.05$)。说明益气补肾口服液具有较好的抗大肠癌转移复发的作用。

2 中医药防治大肠癌复发转移的实验研究

2.1 以益气健脾、清热解毒治则立方

肠胃清口服液由黄芪、白术、八月札、薏苡仁、石见穿、野葡萄藤等组成,研究表明肠胃清有一定的抗转移作用,可抑制人结肠癌细胞的生长,促进结肠癌细胞的凋亡。许建华等^[10]研究肠胃清抗结肠癌转移的作用机制。结果显示,中、高剂量肠胃清可明显抑制肿瘤肺转移 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);肠胃清药物血清可以有效地抑制肿瘤细胞的黏附能力和癌细胞移动;肠胃清药物血清处理过的结肠癌细胞浸润穿过 Matrigel 膜的细胞数比对照组的细胞数明显减少。100 μ l/ml 肠胃清药物血清对细胞浸润的抑制率达到 56%,对细胞分泌 MMP-2、MMP-9 的抑制率分别达到 47% 和 49%。说明肠胃清口服液可通过抑制结肠癌细胞的黏附、运动、浸润能力以及控制 MMP-2、MMP-9 的分泌等抑制肿瘤的转移。

肠复康胶囊为含鸦胆子、喜树果、莪术、红藤、党参等中药复方制剂。杨彦等^[11]观察中药复方肠复康胶囊对结肠癌生长和转移的抑制作用,并探讨其对肿瘤转移抑制基因 KAI1/CD82 表达的影响。结果发现,肠复康胶囊对裸小鼠原位移植瘤生长有明显抑制作用,其高剂量组抑瘤率为 52.44%,与对照组比较差异有统计学意义($P<0.01$),其高剂量组各脏器转移率均较对照组明显降低,差异有统计学意义($P<0.01$)。各用药组 KAI1/CD82 蛋白表达明显高于模型对照组,表明肠复康胶囊对结肠癌的生长和转移有一定抑制作用。

2.2 以益气健脾、清热解毒、活血化瘀治则立方

健脾消癌方由党参、薏苡仁、莪术、石见穿、七叶一枝花等组成。临床观察提示,中药健脾消癌方配合化疗能抑制大肠癌术后复发转移,延长生存期。蒋益兰等^[12]观察健脾消癌方防止裸鼠大肠癌术后肝转移及其对血清 VEGF 表达的影响。用裸鼠建立人大肠癌细胞肝转移模型,将裸鼠随机分为模型组、西药组、中药组和假手术组,观察各组裸鼠的肝转移发生情况,测定裸鼠血清 VEGF 的表达。结果显示中药组裸鼠肝转移癌结节低于模型对照组,血清 VEGF 的表达明显低于模型组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。说明健脾消癌方能抵制大肠癌术后模型裸鼠的肝转移,其作用可能与降低血清 VEGF 的表达有关。

肠安泰是在“痰毒流注”理论指导下研制出来的预防肿瘤转移的中药复方,由大黄、藤梨根、薏苡仁、木香等组成。全方配伍集益气化痰、养血活血、解毒活络于一体,主要针对大肠癌术后正气亏虚,余毒未清、络脉不畅等病理状态进行调节。王文萍等^[13]采用血清药理学方法,测定中药复方肠安泰及其组成成分对大肠癌高度肺转移 Co26lu 细胞的生长抑制作用。结果显示,不同血清浓度肠安泰与 5-Fu 具有相似浓度依赖性,随着浓度的增加,药物血清对细胞的体外杀伤能力也有所提高,与对照组相比较,均有统计学意义($P<0.05$),表明肠安泰能够抑制肿瘤的生长及转移,与化疗药 5-Fu 相比无明显差异,并且毒副作用小。

肠复康口服液由鸦胆子、喜树果、莪术、薏苡仁、人参等 5 味中药组成,对其进行的前期体内实验发现,中药复方肠复康可抑制结肠癌血管生成。刘碧清等^[14]应用免疫组化方法,探讨中药肠复康干预大肠癌细胞 HT-29 增殖及浸润转移影响的分子机制,结果显示,经中药血清处理过的 HT-29 细胞表现出

增殖受抑, MMP₂ 表达减少, TIMP₂ 分泌增加, 且其表达与中药血清浓度有量效关系, 以 30% 血清组效果最明显, 与对照组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。表明中药肠复康通过抑制 Kr-67 的表达及影响 MMP₂、TIMP₂ 的相互平衡来影响结肠癌细胞的增殖及浸润转移。

2.3 以益气健脾、清热解毒、软坚散结治则立方

健脾复方由黄芪 30g, 党参 12g, (炒) 白术 12g, 茯苓 12g, 炙甘草 6g, 半夏 6g, 壁虎 6g, 红藤 30g, 藤梨根 30g, 牡蛎 30g 组成, 全方以圣愈汤为主, 具有健脾益气、化瘀散结的功效, 全方寓攻于补, 攻补兼施, 共奏扶正祛邪之功。刘静等^[15]研究健脾复方对人大肠癌移植瘤裸小鼠生长转移的影响。将 60 只 BALB/C 裸小鼠建立人大肠癌原位移植瘤模型, 并按等比例随机分入健脾复方 + 5-Fu 组、健脾复方组、塞来昔布组、5-Fu 组和模型对照组, 分组治疗 8 周。观察瘤质重、瘤体积以及肿瘤转移情况, 并对肝转移的预测因素进行分析。结果显示, 健脾复方 + 5-Fu 组的瘤质重、瘤体积及肿瘤转移数量低于部分其他组别, 差异有统计学意义。不同的治疗方案是肝转移唯一的显著性相关因素($P<0.01$)。说明健脾复方联合 5-Fu 治疗可降低大肠癌瘤质重、瘤体积和肿瘤转移数量, 并且与降低肝转移显著相关。

2.4 以益气健脾养阴、活血化瘀治则立方

芪贞汤是依据治疗大肠癌和抗转移的基本大法“扶助正气、清热解毒、活血化瘀”而创立的, 主要由黄芪、女贞子、丹参、白花蛇舌草等 8 味中药组成。孟静岩等^[16]观察扶正解毒活血法芪贞汤可抑制人直肠癌高转移细胞株 L-10 细胞的集团移动。结果显示, 芪贞汤全方组抑制作用最强, 与其他各组比较差异均有统计学意义($P<0.05$), 提示该药可能通过抑制纤维粘连蛋白黏附能力, 实现抑制人大肠癌高转移细胞株 BD 细胞的浸润和转移作用。

长必安胶囊主要由炙黄芪、龟甲、白术、鳖甲、川芎、益母草、山楂组成, 具有益气养阴、行气活血、扶正祛邪之功, 主治气阴两虚、气虚血瘀, “治未病”、“补不足”, 达到抗转移的目的。罗森飙等^[17]用肠壁原位接种技术和脾脏切除法建立人肠癌裸鼠转移模型, 研究长必安胶囊对结肠癌肝转移的干预作用, 将模型动物分为 3 组, 每组 15 只。分别予高浓度长必安浸膏液(治疗 I 组)、低浓度长必安浸膏液(治疗 II 组)、生理盐水(对照组), 比较各组抑瘤率及肝转移率。结果显示, 治疗 I 组和 II 组的抑瘤率分别达到 23.1% 和 16.7%, 治疗 I 组和 II 组及对照组的肝转

移率分别为 60.0% 和 73.3% 及 93.3%，治疗 I 组与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。表明长必安胶囊在人肠癌转移模型中具有抗肿瘤和抗转移效果。

3 结语

中医药在防治大肠癌复发转移方面的研究逐渐增多,尤其是一些以健脾为主的复方配合化疗能有效地减低大肠癌患者术后的复发转移率,延长生存期。但存在以下问题:①以中西医结合治疗尤其中药辅助化疗的多,以中药为主者少。②缺少多中心、大样本、双盲随机的临床研究。③研究设计和实施过程中缺乏严谨性。④大多从中药固定复方或中成药等方面进行研究,不能体现中医药整体辨证思想及治则、治法的优势。实验研究相对于临床研究具有明显的可重复性,在一定程度上证实了临床研究中健脾复方配合化疗可以抑制肿瘤的复发转移。中药复方或中成药的体外实验和体内实验也显示出一定的抗肿瘤和抗转移作用,并对其可能的机制进行了探讨,但数量仍然较少,尚未深入系统地分析其分子生物学机制。希望今后能采用科学的研究方法开展更广泛的临床研究,以充分证实中医药在防治大肠癌复发转移方面的作用。同时加强临床研究与实验研究的联系,从分子水平研究中医药抗复发转移方面的机制,更好地发挥中医药抗复发转移方面的优势。

参考文献

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global Cancer Statistics, 2002[J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2): 74-108.
- [2] 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.
- [3] 雒琳, 杨宇飞, 李培红, 等. 中药扶正胶囊和祛邪胶囊减少 II、III 期大肠癌术后复发转移的队列研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(8): 677-680.
- [4] 杨宇飞, 许云, 吴煜, 等. 祛邪胶囊减少大肠癌术后复发转

移的临床随机双盲对照研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(10): 879-882.

- [5] 蒋益兰, 潘敏求, 蔡美. 健脾消癌饮配合化疗拮抗大肠癌术后复发转移 62 例总结[J]. 湖南中医杂志, 2007, 23(1): 1-3.
- [6] 顾缨, 韩颖盈, 郑坚, 等. 胃肠安治疗大肠癌临床疗效分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2006, 8(5): 6-7.
- [7] 马骏, 王国骅, 蔡定芳, 等. 健脾消瘤方预防大肠癌术后转移复发的临床观察[J]. 上海中医药杂志, 2005, 39(1): 24-25.
- [8] 高海德, 柳仲林, 陈宏生. 贞芪扶正胶囊在大肠癌术后化疗中的应用[J]. 医师进修, 2005, 28(6): 39-40.
- [9] 刘云霞, 蒋沈君, 匡唐洪, 等. 益气补肾口服液抗大肠癌术后转移复发的临床观察[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(5): 1072-1073.
- [10] 许建华, 范忠泽, 孙珏, 等. 肠胃清抗结肠癌转移的机制研究[J]. 中国中医药科技, 2006, 13(3): 148-150.
- [11] 杨彦, 杜春晓. 肠复康胶囊对结肠癌生长和转移抑制作用的实验研究[J]. 江苏中医药, 2007, 39(增刊): 84-86.
- [12] 蒋益兰, 朱克俭, 李勇敏, 等. 健脾消瘤方防止裸鼠大肠癌术后肝转移的实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 19(5): 379-380.
- [13] 王文萍, 姜良铎. 中药肠安泰体外对 Co26lu 大肠癌细胞的血清药理学研究[J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(4): 213-215.
- [14] 刘碧清, 钱海兵, 王毅, 等. 肠复康对人结肠癌细胞 HT-29 增殖及浸润转移的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2004, 12(6): 341-343.
- [15] 刘静, 史勤, 吕祥. 健脾复方对人大肠癌移植瘤裸小鼠肿瘤生长转移的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2010, 12(8): 57-59.
- [16] 孟静岩, 应森林, 李侠, 等. 芪贞汤对人大肠癌细胞集团移动的影响[J]. 上海中医药杂志, 2006, 40(1): 56-57.
- [17] 罗森麟, 沈汉澄, 鱼达, 等. 长必安对结肠癌肝转移的干预作用[J]. 肿瘤学杂志, 2001, 7(6): 326-327.

(收稿日期: 2010-10-17; 修回日期: 2011-12-17)

[编辑: 李 巍]

(上接第 240 页)

- [5] 崔勇安, 左小东, 毛承飞. 活血化瘀法在肿瘤“辨法论治”中的应用[J]. 中医杂志, 2007, 48(8): 749-750.
- [6] 罗荣城, 韩焕兴. 肿瘤综合治疗新进展[M]. 北京: 人民军医出版社, 2003: 232.
- [7] 刘鲁明, 陈震, 陈培丰. 对活血化瘀中药治疗恶性肿瘤的思考[J]. 中医杂志, 2007, 48(9): 776-779.
- [8] 曹辉, 童玉梅. 丹参注射液并化疗治疗晚期非小细胞肺癌 35 例——附单纯化疗对照组 30 例[J]. 辽宁中医杂志,

2004, 31(1): 40-41.

- [9] 曾益新. 肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 209.
- [10] Chang JY, Chang CY, Kuo CC, et al. Salvinal, a novel microtubule inhibitor isolated from *Salvia miltiorrhizae* Bunge (Danshen), with antimetabolic activity in multi-drug-sensitive and-resistant human tumor cells [J]. Mol Pharmacol, 2004, 65(1): 77-84.

(收稿日期: 2011-03-31; 修回日期: 2011-10-16)

[编辑: 行 之]