

中医药干预食管癌前病变转癌相关研究进展

苏菲, 贾立群, 程志强, 邓超, 娄彦妮*
(中日友好医院, 北京 100029)

[摘要] 我国是食管癌高发国家,90%以上的为食管鳞癌,食管上皮内瘤变向食管鳞癌转变过程中的重要发病环节为上皮内瘤变细胞异常的增殖、迁移及大量新生的微血管。目前食管癌前病变进展为食管癌的研究多聚焦在环境、遗传基因易感等多方面,如炎症因子、血管内皮生长因子(VEGF)信号通路转导异常、p53基因突变、DNA甲基化等,部分药理学研究证实中药可以起到抑制炎症因子、调节异常信号通路及改善微环境等作用。大量食管癌患者发病时已处于疾病的中晚期,即便经过积极的综合治疗5年生存率仍较低,晚期患者因食管梗阻及肺部感染生存质量堪忧,因此疾病的早期预防逐渐凸显出重要性。对食管癌前病变患者的早干预符合临床的需求,同时也是中医传统“治未病”理论的体现,中医药的作用机制及临床疗效已逐渐得到证实和推广,因此具有一定临床意义;同时探索简便、经济有效的中医药干预措施符合临床诊疗规范及中医现代化,可推动经典走向临床。

[关键词] 食管上皮内瘤变; 食管癌; 早期预防; 中医治疗

[中图分类号] R242;R2-0;R2-031;R979.1;R735.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)09-0242-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220996

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220311.1337.009.html>

[网络出版日期] 2022-03-12 16:05

TCM Intervention in Progression of Esophageal Precancerous Lesions into Esophageal Cancer: A Review

SU Fei, JIA Li-qun, CHENG Zhi-qiang, DENG Chao, LOU Yan-ni*
(China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

[Abstract] China has a high incidence of esophageal cancer, more than 90% of which are esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). Abnormal proliferation, migration and new microvessels of intraepithelial neoplasia cells are the important pathogenic links in the transformation from esophageal intraepithelial neoplasia (EIN) to ESCC. Studies on the progression of esophageal precancerous lesions into esophageal cancer mostly focus on environment and genetic susceptibility, such as inflammatory factors, abnormal vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling pathway transduction, p53 gene mutation, and DNA methylation. Some pharmacology studies have confirmed that traditional Chinese medicine (TCM) can inhibit inflammatory factors, regulate abnormal signaling pathways and improve the microenvironment. A large number of patients with esophageal cancer have been found to be in advanced stage, and the 5-year survival rate is low even after active treatment. The quality of life of patients in advanced stage is worrying due to esophageal obstruction and lung infection, and therefore, early prevention is important. Early intervention in patients with esophageal precancerous lesions is in line with clinical needs and embodies the TCM theory of “treating disease before its onset.” The mechanism of action and clinical efficacy of TCM has been gradually confirmed and promoted, with certain clinical significance. To explore simple, economical and effective TCM intervention measures conforms

[收稿日期] 2022-01-17

[基金项目] 中日友好医院“菁英计划”人才培育工程(ZRJY2021-TD05);国家自然科学基金项目(82174223)

[第一作者] 苏菲,博士,从事中西医结合临床研究,E-mail:sufei705@sina.com

[通信作者] * 娄彦妮,副主任医师,从事中西医结合防治食管癌,E-mail:louyanni@hotmail.com

to the clinical diagnosis and treatment standards and the modernization of TCM.

[Keywords] esophageal intraepithelial neoplasia; esophageal cancer; early prevention; traditional Chinese medicine(TCM) therapy

食管上皮内瘤变(EIN)表现为食管鳞状上皮不典型增生,病变多局限于黏膜层,是癌前病变的一种表现,也是食管鳞癌(ESCC)发生发展过程中必然要经历的阶段^[1]。70%~80%的食管癌发生在亚洲,尤其是中国,而ESCC占食管癌病例的90%左右^[2],对ESCC患者的放疗、化疗、免疫、靶向等治疗无一例外均耗费了大量的人力、物力、财力。由于早期症状不典型,缺乏有效的治疗目标,ESCC的5年生存率仍然很低^[3]。ESCC细胞与癌旁组织细胞或正常食管上皮细胞相比在基因扩增、启动子低甲基化、基因突变、miRNA调控、转录后修饰等方面均表现为异常的活跃^[4]。改善食管鳞状上皮细胞异常增殖迁移微环境,阻断EIN向ESCC转变,降低食管癌的发病率,已成为当今食管癌防治中面临的重点、难点问题^[5]。

ESCC的发生发展多经历低级别上皮内瘤变、高级别上皮内瘤变及原位癌、浸润癌、转移癌等阶段。EIN作为癌前病变多与患者的饮食习惯,长期慢性炎症刺激以及遗传因素等相关。正常的食管黏膜鳞状上皮异常的增殖、迁移是食管癌发生发展的根本原因。炎症反应代谢产物及腐蚀性物质释放的自由基能使鳞状上皮细胞膜脂质发生改变,促进细胞膜分解,降解基底膜成分;鳞状上皮基底膜的连续性在细胞信号转导通路[如丝裂原活化蛋白激酶/周期蛋白依赖性激酶(MAPK/CDK)和磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)等信号通路]调控中起关键作用,连续性中断导致异常信号通路使细胞异常增殖和分化,由此癌变产生。

消化内镜检查的普及使EIN的检出率逐年升高,目前对重度EIN可内镜下行局部切除或消融,后期的预防性措施较少,尚缺乏对于食管癌前病变转食管癌的有效干预药物^[6]。食管癌属于中医“噎膈”范畴,其发病机制复杂,体虚外感、七情内伤、饮食不节等致气、痰、瘀、热交阻,津气耗伤,梗阻而成噎膈之病^[7]。明代王肯堂《医学津梁·卷二·噎膈》指出:“噎者,咽喉噎塞不通,饮易入,食难入也;膈者,胃口隔截而不受,饮食暂下,少顷复吐也。”张介宾云:“噎膈者,隔塞不通,食不得下。”清热解毒散结法是中医治疗ESCC的基本治法,药理研究表明部分中药具有抑制细胞过度增生或异常增殖作用,同

时可以起到抑制炎症因子、改善局部微环境等功效,临床应用治疗食管和贲门上皮异常增生安全、有效^[8-10]。中医药在防治食管癌前病变转癌方面的应用涉及单味中药及有效成分、中药复方制剂、中药注射液等方面,相关研究具体阐述如下。

1 单味中药及有效成分

食管癌前病变发病机制复杂,临床目前无明确定论,相关研究证实肿瘤微环境、DNA损伤修复基因突变、遗传易感基因的突变等均在EIN转癌发生发展过程中起重要作用^[11-13]。单味中药或其有效成分的抑癌作用目前研究较多,多聚集在活血化瘀类中药、清热解毒化痰类中药,食管癌的发生发展中医病因为气、痰、瘀、热,此类中药或有效成分在抑制炎症因子、影响细胞周期蛋白D₁(CCND₁)、TP53、鼠双微体蛋白2(MDM2)等基因突变、调节内源性非编码单链小分子RNA、DNA损伤修复等方面均有效果^[14-16]。

1.1 补益类中药或有效成分 药理学研究证实党参、人参、西洋参、三七等的有效成分为人参皂苷,细胞实验发现人参皂苷可以通过抑制早期生长反应基因-1(Egr-1)/Toll样受体4(TLR4)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路转导,进而抑制食管癌细胞EC109的增殖、迁移和上皮间质转化;细胞增殖率下降、细胞迁移受限可延缓EIN向食管癌转变的过程^[17-18]。人参皂苷的作用机制还涉及抑制食管癌细胞的增殖及降低细胞集落,使细胞周期停滞,诱导细胞凋亡和自噬等方面^[19]。多项回顾性分析及临床用药经验总结中均体现出甘草临床多应用于食管癌预防和治疗中,对食管癌前病变转癌有临床功效^[20-22]。甘草的有效成分甘草甜素等可抑制食管癌细胞的异常增殖并加速诱导癌细胞凋亡^[23],保护上皮细胞的形态和正常功能,干预EIN细胞转为恶性细胞。白术的有效成分为苍术酮、白术多糖等,在介导炎症因子及肿瘤细胞凋亡坏死等方面有一定的疗效,并且白术挥发油对食管上皮细胞及其他消化道上皮细胞均有一定的保护作用,对抗肿瘤及预防肿瘤发生发展有一定功效^[24-26]。尤其部分高级别EIN的患者,经ESD局部治疗后加用中药白术、人参、黄芪等治疗后疾病复发及食管癌发生率明显下降,一定程度上能抑制食管黏膜上皮细胞的

异型增生,减缓食管癌前癌变进程,并且防止食管癌发生发展^[27-29]。

1.2 活血化瘀类中药或有效成分 EIN进展为食管癌的关键环节之一为上皮组织周围异常增生的新生血管,活血化瘀类中药对于疏通经络、抑制异常增生的新生血管有临床疗效;在预防EIN转癌治疗中,活血化瘀、健脾化痰、补气活血均是临床常见的辨证论治思路^[30-31]。丹参、当归等活血类中药可以促进血液循环、抑制肿瘤细胞增殖迁移、加速细胞的凋亡分化^[32];丹参酮Ⅱ_A可以抑制食管癌EC9706和KYSE70细胞的侵袭和迁移,预防食管癌发生发展,同时可以调整上皮间质转化^[33]。姜黄提取物姜黄素可以抑制Notch信号通路转导,影响该信号通路的Presenilin1和Nicastrin蛋白表达,诱导食管癌细胞凋亡,抑制异常增生可能转癌细胞的生长^[34]。实验研究发现姜黄素可以通过抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路,抑制食管癌细胞增殖、诱导食管癌细胞凋亡,从而发挥抑癌作用^[35]。红花提取物红花黄色素及西红花提取物西红花酸均可以抑制人ESCC KYSE-150细胞的增殖、迁移及异常增生,对于食管癌前病变及早期食管癌可以起到预防疾病进展及复发的功效^[36-37]。

1.3 清热解毒化痰类中药或有效成分 食管癌前病变患者常有饮食不节或嗜食烟酒、过度劳累等生活习惯,临床上痰气交阻及热毒蕴结均为食管癌常见证型。研究发现清热解毒中药连翘的提取物可抑制食管癌TE-3细胞的异常增生,导致细胞形态成明显的凋亡状态,蛋白免疫印迹法(Western blot)表明其有明显的蛋白表达增殖抑制作用并且与剂量和作用时间呈正相关^[38-39]。藤梨根正丁醇提取物可通过下调B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)表达、诱导Eca-109细胞凋亡而起到抑制食管癌细胞生长的作用^[40]。清热解毒类中药牡荆、山楂及金银花均含有有效成分牡荆苷,牡荆苷可以抑制食管癌细胞的增殖、侵袭与迁移,加速食管癌细胞的凋亡,同时对心血管系统以及对中枢神经系统可以起到保护作用^[41-42]。常用的降气化痰中药陈皮、枳实、厚朴等可以调节细胞因子及炎症因子等,保护食管黏膜,下调反流性食管炎黏膜上皮细胞NF- κ B、白细胞介素-6(IL-6)等水平,对食管黏膜上皮异常增生有抑制作用^[43-46]。

1.4 其他类中药或有效成分 多项Meta分析统计发现,在抑制早期食管癌相关研究中使用频率较高的中药为半夏,半夏泻心汤、加味半夏汤等均是临

床常用的基本方,半夏具有和胃降逆兼软坚散结的功效,分析其干预食管癌前病变转癌的作用机制主要为行气消胀、调理胃肠道功能,恢复脾胃气机升降紊乱的同时改善食管反流症状;其机制涉及抗幽门螺杆菌、调节细胞内钙蛋白浓度及下游信号转导等方面^[47-49]。中药防己、北五加皮或其有效成分宝藜苷可以缓解食管癌患者乏力、心悸等不适,体外实验证实其可显著抑制食管癌细胞的增殖、迁移,预防食管癌病变的进展^[50-51]。红豆杉是光谱抗肿瘤中药,从其红豆杉提取的紫杉烷类,可以抑制食管癌前病变异常增生的上皮细胞生长,在细胞凋亡相关蛋白中发挥重要作用^[52]。

2 中药复方制剂

抑制EIN转癌的中药复方治疗包括传统经典名方、临床经验方、中成药等,中药复方更能体现出中医辨证论治综合的特色。食管癌早期症状不典型,近年来胃镜等检查的逐渐普及能使EIN等食管癌前病变早期发现,中药复方制剂易于临床推广,发挥一定的防癌疗效。

2.1 传统经典名方 启膈散是食管癌防治中的经典名方,从中医理论方面启膈散组方润燥解郁、化痰降逆,《医学心悟》中述:“通噎膈,开关之剂,屡效。”^[53-54]现代研究发现启膈散能够抑制肿瘤新生血管生成,其作用机制涉及调控表皮生长因子受体(EGFR)、血小板衍生生长因子受体(PDGFR)、血管内皮生长因子(VEGF)等信号通路或磷脂酶C-1(PLC-1)蛋白表达等相关^[55-58]。沙参麦冬汤是养阴润燥及滋养肺胃的代表方,可以降低血清中IL-2、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6等炎症因子水平及提高CD4、CD8细胞浓度、改善机体免疫功能,研究发现沙参麦冬汤可以抑制食管癌EC9706细胞的EGFR、PLC- γ 1等蛋白表达和酪氨酸磷酸化,抑制异常增生的细胞基因表达及信号转导^[59]。通幽汤活血化瘀、滋阴润燥,对于早期EIN及食管癌患者的瘀血内停,血燥津枯,幽门不通等症状可以起到缓解作用^[60-61]。研究发现通幽汤可以抑制食管上皮细胞的增殖、迁移、侵袭及血管新生,对受到损伤的食管上皮细胞可以保护性自噬、促进异常增生细胞凋亡,其有效性呈时间和剂量依赖^[62-63]。有学者研究发现复方守宫散能降低早期食管癌的复发率、延缓其进展、提高患者Karnofsky量表(KPS)评分和平均生存时间,延长中位生存期^[64];四逆散合小柴胡汤加减能使食管癌患者纳食增多,减轻食管癌前病变患者的反酸、烧心等不适^[65]。

2.2 临床经验方及中成药 增生平是由中国医学科学院肿瘤医院研制的纯中药制剂,基于余桂清、张代钊教授组方经验,由山豆根、拳参、白鲜皮、夏枯草、北败酱草、黄药子等6味中药组成,具有清热解毒、化痰散结的功效。其主要用于阻断食管癌前病变及提高食管贲门癌术后患者生存期的作用。增生平的抗肿瘤机制主要与调控Notch信号通路、促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖等有关^[66]。六味地黄丸可以滋阴补肾,对于阴虚体质的EIN患者的临床症状可以改善,其药物有效成分益母草苷等可以抑制食管上皮细胞的异常增殖和分裂。扶正降逆通幽汤能调节免疫指标CD4⁺、CD8⁺等细胞的浓度,增强免疫功能,减少治疗的不良反应发生率并提高生活质量^[67]。旋覆代赭汤或半夏泻心汤加减临床可以用于食管癌前病变患者反流、消化不良等症状,其机制涉及保护食管上皮细胞和黏膜完整性,调节胃酸分泌等方面^[68-69]。

3 中药注射液

中药注射液是中药现代化的重要组成部分,临床常用食管癌中药注射液组分多为清热解毒、活血化瘀类中药,常用药物为康艾注射液、榄香烯注射液、复方苦参注射液、康莱特注射液、消癌平注射液、艾迪注射液、鸦胆子油乳、华蟾素注射液等^[70]。体外抗肿瘤研究表明,人参皂苷、黄芪多糖、苦参素、斑蝥素、通关藤及薏苡仁油等中药注射液的有效成分可以抑制食管癌细胞增殖、迁移、血管新生等,可以缓解损伤、抑制疼痛、保护消化道黏膜等。单味中药制剂的鸦胆子油乳、榄香烯注射液、消癌平注射液、康莱特注射液、华蟾素注射液成分单一,对其机制的研究较多,可抑制人食管癌EC109细胞增殖及凋亡,干扰细胞蛋白表达和蛋白激酶水平,使细胞周期阻滞,防止异常增生的细胞远处转移^[71-73]。复方中药制剂康艾注射液、复方苦参注射液、艾迪注射液的机制研究也多涉及其主要组分及对异常增生细胞的抑制和对正常细胞的保护作用、抗炎因子、提高机体免疫功能等方面。中药注射液临床应用不良反应需密切监控,保证用药安全性^[74-76]。

4 其他中医治疗

除中药内服或静脉注射外,中医药还可通过针灸、穴位按摩、穴位贴敷、情志护理和气功等缓解食管癌前病变相关症状,预防食管癌的发生发展。《黄帝内经·灵枢·终始》所言:“凡刺之道……持其脉口人迎,以知阴阳有余不足,平与不平,天道毕矣。”针灸治疗可以起到双向调节作用,对机体免疫功能改

善及多项神经递质的释放均起到重要作用,毫针、电针、三棱针、钜针、耳针等均应用于食管癌前病变或早期食管癌患者当中^[77]。针灸治疗可以促进食管蠕动,减轻胃酸反流,避免食管上皮细胞损伤。穴位按摩、中药贴敷、中医理疗等均可以改善机体免疫功能,预防食管癌的发生发展。

5 结语

食管癌前病变或食管癌归于“噎膈”的范畴,《诸病源候论》有“气噎、忧噎、食噎、劳噎、思噎”五噎和“忧膈、悲膈、气膈、寒膈、热膈”五膈记载;生活中由于起居失常、情志不畅、饮食不节等,导致气血耗损、聚痰郁热,进而造成患者噎膈病证的出现,其正虚邪实是食管癌的主要病机,临床诊疗中以扶正攻毒为主要治疗原则。我国是食管癌高发区,因此中医药治疗食管癌类疾病历史悠久,中药有效成分、单味中药、中药复方的临床应用均有一定的基础和机制研究;中医治法的提出多以既往临床有效的经验为基础,加以理论总结与提高。临床研究表明中医治疗可以明显改善食管癌患者临床症状,减轻患者进食哽噎及内镜下梗阻表现;并且中医药治疗简便安全、经济有限,适于临床推广应用。

[参考文献]

- [1] SANG H M, CAO J L, SOYFOO M D, et al. Endoscopic and histopathology characteristics in patients with esophageal high-grade intraepithelial neoplasia[J]. Dig Surg, 2019, 36(5):384-393.
- [2] EGEBJERG K, GARBYAL R S, HASSELBY J P, et al. Prevalence of HER2 overexpression and amplification in squamous cell carcinoma of the esophagus: A systematic review and Meta-analysis[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2021, 161:103339.
- [3] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.
- [4] SANG H M, CAO J L, SOYFOO M D, et al. Endoscopic and histopathology characteristics in patients with esophageal high-grade intraepithelial neoplasia[J]. Dig Surg, 2019, 36(5):384-393.
- [5] TEUFEL A, QUANTE M, KANDULSKI A, et al. Prevention of gastrointestinal cancer [J]. Z Gastroenterol, 2021, 59(9):964-982.
- [6] GOTO O, KAISE M, IWAKIRI K. What's New with endoscopic treatments for early gastric cancer in the "post-ESD era"?[J]. Digestion, 2022, 103(1):92-98.

- [7] 刘洁,李立平,赵亚刚.食管癌中医证型分布与中药治疗研究进展[J].中华中医药学刊,2017,35(7):1772-1774.
- [8] 刘陆,高小玲,李墨颜,等.PI3K/Akt信号通路影响食管癌细胞生长的机制及中药干预作用研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(14):217-224.
- [9] 黄慧,殷彩桥,陈婷.PI3K/Akt信号通路与miR-203在食管癌中的研究进展[J].中国当代医药,2021,28(3):29-33.
- [10] 陈霞,高静东.中医药治疗食管癌研究进展[J].亚太传统医药,2019,15(9):161-164.
- [11] LI D K, HAFFAR S, HORIBE M, et al. Verrucous esophageal carcinoma is a unique indolent subtype of squamous cell carcinoma: A systematic review and individual patient regression analysis [J]. J Gastroenterol, 2021, 56(1): 12-24.
- [12] KURTOM S, KAPLAN B J. Esophagus and gastrointestinal junction tumors [J]. Surg Clin North Am, 2020, 100(3): 507-521.
- [13] SMITH R A, LAM A K. Liquid biopsy for investigation of cancer DNA in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Methods Mol Biol, 2020, 2129: 203-215.
- [14] 张义,刘怀民.食管癌中医药治疗近况[J].中医药临床杂志,2020,32(1):195-198.
- [15] 徐大兴,李平.中晚期食管癌的中西医结合治疗研究进展[J].江西中医药,2017,48(1):78-80.
- [16] 郑玉玲,张亚玲.《中西医结合食管癌治疗方案专家共识》(2021年版)解读[J].现代中医药,2021,41(6):11-15.
- [17] 王慧霞,孔海燕,任山峰.人参皂苷Rh2通过Egr-1/TRL4/mTOR信号通路抑制食管癌细胞Eca-109增殖、迁移和EMT[J].现代肿瘤医学,2020,28(8):1266-1271.
- [18] 韩春晓.人参皂苷(20S)G-Rh2诱导食管癌细胞凋亡及其机制研究[D].长春:吉林大学,2019.
- [19] 刘换换.人参皂苷Rk₃的抗食管癌作用及机制研究[D].西安:西北大学,2019.
- [20] 朱玲萍,曹玮,田新宇,等.基于中医传承辅助平台探析贾文魁教授治疗食管癌的组方及用药规律[J].中国药物与临床,2021,21(13):2358-2360.
- [21] 李丽.基于数据挖掘分析名老中医治疗食管癌的经验[D].广州:广州中医药大学,2021.
- [22] 黄乜瑞.基于数据挖掘中药治疗食管癌术后用药规律研究[D].武汉:湖北中医药大学,2021.
- [23] 梁岚,张洁.甘草甜素对人食管癌细胞ECA109的影响及机制[J].中国老年学杂志,2018,38(4):914-917.
- [24] 李佳瑛,景永帅,张丹参.补益药白术在肿瘤防治中的作用研究[C]//第九届中国药理学会补益药药理专业委员会学术研讨会论文集.乌鲁木齐:[出版者不详],2019:33.
- [25] 韩懿存,陈玉龙,范修琦,等.白术多糖通过靶向miR-34a抑制食管癌细胞免疫检查点PD-L1表达的机制研究[J/OL].中国中药杂志:1-9[2022-01-09].doi:10.19540/j.cnki.cjcmm.20211203.701.
- [26] 高小玲,汪保英,尹素改,等.白术内酯对IEC-6细胞及食管癌细胞ECA9706增殖能力的影响[J].中华中医药杂志,2015,30(3):921-923.
- [27] 王倩倩.早期食管癌ESD术后5年生存率、复发率及中药干预作用研究[D].南京:南京中医药大学,2019.
- [28] 孙小虎,王璐,刘春娜,等.黄芪多糖对食管癌组织中炎症因子表达的影响及与p-AKT-AKT-VEGF信号通路的关系[J].广东医学,2020,41(21):2187-2191.
- [29] 蒋先学,杨仁荣.加味参术扶正祛邪方对早期食管癌术后患者血浆TGF-β₁、NGAL水平及预后的影响[J].四川中医,2020,38(9):93-96.
- [30] 杨闪闪,文艳萍,娄彦妮,等.基于专利数据库分析中药复方治疗食管癌的用药规律[J].中国中西医结合消化杂志,2021,29(5):325-329.
- [31] 中国中西医结合学会.中西医结合食管癌治疗方案专家共识(2021年版)[J].中日友好医院学报,2021,35(1):3-7.
- [32] 王加茹,徐宛婷,朴仙姬,等.隐丹参酮诱导人食管癌HCE-4细胞凋亡的机制[J].肿瘤防治研究,2018,45(8):533-539.
- [33] 周鹏飞,李娟.丹参酮Ⅱ_A通过调控上皮间质转化抑制食管癌EC9706和KYSE70细胞的凋亡、侵袭和迁移[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2018,25(12):1244-1250.
- [34] SUBRAMANIAM D, PONNURANGAM S, RAMAMOORTHY P, et al. Curcumin induces cell death in esophageal cancer cells through modulating Notch signaling[J]. PLoS One, 2012, 7(2): e30590.
- [35] 马天鹏,李想,林丹,等.姜黄素对食管癌Kyse-150细胞增殖、迁移和侵袭的影响[J].中成药,2021,43(6):1618-1621.
- [36] 赖奕静,廖泽飞,王耿杰.红花黄色素对胸腔镜食管癌根治术后早期并发症发生率的影响[J].世界中医药,2019,14(12):3282-3285.
- [37] 李声.西红花酸对人食管鳞癌KYSE-150细胞的抑制作用及其机制[D].广州:中山大学,2016.
- [38] 杨玉磊.连翘的药理作用研究进展[C]//中国药理学会药检药理专业委员会第十六届(2019年)学术年会论文集.深圳:[出版者不详],2019:8.
- [39] 赵琳.湖北连翘中生物碱与半日花烷型二萜的化学及生物活性研究[D].烟台:烟台大学,2021.
- [40] 杨子华,杨斐然,张薇.中药藤梨根有效成分及其抗肿瘤作用研究进展[J].中华中医药学刊,2021,39(6):204-208.
- [41] 朱登祥,安芳,王书华.金莲花中荜草苷和牡荆苷对

- 人食管癌细胞生长及凋亡的影响[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(18): 4472-4475.
- [42] 林呼, 高博, 黄清苑, 等. 和胃解毒方联合同步放化疗在食管癌术后治疗中的应用研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 11: 800-803.
- [43] 张义, 刘怀民. 中医药干预食管癌炎症微环境疗法的研究进展[J]. 中医临床研究, 2019, 26: 137-140.
- [44] ZHU R, BAI Y, ZHOU Y, et al. EUS in the diagnosis of pathologically undiagnosed esophageal tuberculosis [J]. BMC Gastroenterol, 2020, 20(1): 291.
- [45] 陈湘燕. 基于古今医案数据分析食管癌(噎膈)的用药规律研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [46] 陈佳阳, 李杰, 隋雨桐, 等. 从“痰”分阶段论治食管癌[J]. 中医学报, 2020, 35(10): 2061-2064.
- [47] 朱小燕, 王克穷, 张春红, 等. 王克穷运用大半夏汤本源剂量化裁治疗食管癌48例回顾性研究[J]. 河南中医, 2021, 41(10): 1508-1512.
- [48] 林小力, 蒋义芳, 严然, 等. 半夏泻心汤用治肿瘤病的研究综述[J]. 中医肿瘤学杂志, 2021, 3(4): 56-59, 87.
- [49] 刘洪武, 龚潇坤, 岑前丽, 等. 半夏泻心汤加减治疗食管相关疾病的研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(7): 1171-1174.
- [50] 陈晓琦, 赵云霞, 王峰, 等. 基于网络药理学探讨抑瘤宁防治食管癌活性成分及分子作用机制[J]. 中医肿瘤学杂志, 2020, 2(4): 46-53.
- [51] 赵连梅. 香加皮提取物抗食管癌及免疫调节作用的实验研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2008.
- [52] 陈晨, 廖巍, 傅永锦, 等. DDX11-AS1在食管癌细胞对紫杉醇耐药中的作用及机制研究[J]. 今日药学, 2020, 30(10): 668-672, 682.
- [53] 刘子提, 司富春, 张漂. 启膈散的研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(2): 335-339.
- [54] 许亚培, 杨倩. 中药启膈散的临床应用及实验研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(13): 2895-2898.
- [55] 王新杰, 赵明星, 郑玲玲, 等. 基于益气养血扶正法治食管癌气虚型癌因性疲乏回顾性分析[J]. 中医肿瘤学杂志, 2020, 2(3): 21-24, 42.
- [56] 孔令玉. 启膈方调控 Gas6/Axl 信号传导通路抑制食管癌细胞迁移和侵袭的研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2020.
- [57] 高小玲, 刘陆, 李墨颜, 等. 启膈散对人食管癌 EC9706 细胞增殖、凋亡及 miR-133a/Akt/mTOR 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(22): 1-6.
- [58] 吴忠冰. 基于“甘润濡养”法探讨启膈方在食管癌发生和转移中的作用[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2021.
- [59] 刘俊德, 全建峰, 沈睿, 等. 沙参麦冬汤对放射性食管损伤患者血清炎症因子及免疫相关性指标的影响[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(2): 363-365.
- [60] 宋巍. Snail介导的上皮间质转化在食管癌血管生成拟态中的作用及加味通幽汤的干预机制[D]. 唐山: 华北理工大学, 2020.
- [61] 刘磊, 丁昊旻, 于庆生, 等. 通幽导滞汤对食管癌患者术后胃肠动力和分泌功能恢复的影响[J]. 广西医学, 2020, 42(17): 2194-2198.
- [62] 宋巍, 常青, 陈皓, 等. 加味通幽汤对食管癌 Eca-109 细胞 mTOR/HIF-1 α 通路及肿瘤缺氧相关因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(6): 579-584.
- [63] 孙亚云, 王若凡, 张娟. 基于网络药理学探讨通幽汤治疗食管癌的作用机制[J]. 中医肿瘤学杂志, 2020, 2(3): 49-59.
- [64] 胡金凤. 复方守宫散对食管癌患者生活质量和生存期影响的回顾性研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2016.
- [65] 彭孟凡, 田硕, 李晨辉, 等. 食管癌发病机制及中医药临床干预研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 12: 1-13.
- [66] 刘思达, 邓博, 陈冬梅, 等. 增生平防治肿瘤的研究进展[J]. 中国医药导报, 2021, 18(2): 31-34.
- [67] 吴艳秋. 扶正降逆通幽汤治疗食管癌IV期的临床疗效评价及对免疫功能的影响[D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [68] 杨涛. 半夏泻心汤加味治疗晚期食管癌患者的效果研究[J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20(4): 105-107.
- [69] 朱梅, 崔金刚, 徐亭亭, 等. 柴胡疏肝散合旋覆代赭汤防治十二指肠内容物反流致食管癌变的效应研究[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(4): 822-825.
- [70] 赵雯宇, 司富春, 王文彬, 等. 中药注射液治疗食管癌作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(15): 227-234.
- [71] 王雅轩, 李冰洁, 崔抗, 等. 基于网络药理学的鸦胆子治疗食管癌的机制研究[J]. 中医肿瘤学杂志, 2020, 2(3): 60-66.
- [72] 史亚博, 陈婷婷. 榄香烯抗肿瘤药效及临床应用研究进展[J]. 中医临床研究, 2020, 12(18): 40-45.
- [73] 董奇观, 杨玉超. 康莱特联合替吉奥同步放疗治疗老年食管癌的临床研究[J]. 中国现代医生, 2020, 58(8): 75-77, 81.
- [74] 郭盛, 余小祥, 张维权, 等. 艾迪注射液联合其他疗法治疗消化系统肿瘤的研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(8): 1224-1230.
- [75] 付佳丽. 艾迪注射液辅助治疗食管癌的 Meta 分析[D]. 长春: 长春中医药大学, 2021.
- [76] 郭冰妍. 2017~2020年我院肿瘤分布及抗肿瘤中成药使用情况调查[J]. 中医药管理杂志, 2021, 29(17): 40-42.
- [77] 许彦超, 刘亚南, 李吉磊, 等. 中医外治法治疗食管癌评述[J]. 中医学报, 2020, 35(8): 1681-1684.

[责任编辑 王鑫]