

香砂六君子汤防治胃癌的临床与实验研究进展

周恩慧, 许二平*, 张楠*, 康丽杰, 张明远, 龙天键, 马征
(河南中医药大学, 郑州 450046)

[摘要] 胃癌是世界上发病率较高的恶性肿瘤之一,香砂六君子汤是防治胃癌常用方,具有行气止痛、燥湿健脾之功,尤宜于胃癌脾胃气虚证。笔者通过检索知网、万方、PubMed等数据库,对香砂六君子汤防治胃癌的临床疗效和实验研究进行整合与梳理,阐述香砂六君子汤防治胃癌的作用机制,以期为今后开展香砂六君子汤在胃癌领域的临床和基础研究方面提供有益参考。在临床中,香砂六君子汤具有治疗胃癌前病变、提高胃癌患者机体免疫、改善胃癌术后脾胃虚弱症状、减轻胃癌化疗后消化道不良反应等作用,无论与西药联用或单独使用,临床疗效均优于单纯西药治疗。在实验研究中,香砂六君子汤具有调节炎症因子、抑制胃癌细胞增殖、促进胃癌细胞凋亡、提高胃蛋白酶活性等作用。现代药理学研究表明,香砂六君子汤可通过多成分、多靶点综合干预,其单味药主要成分包括皂苷类、多糖类、内酯类、挥发油类、有机酸类等,具有保护胃黏膜、调节内分泌、促进胃黏膜异型增生的上皮细胞凋亡等作用,体现了中医药防治胃癌的优势与价值。

[关键词] 胃癌; 香砂六君子汤; 临床疗效; 实验研究; 药理作用

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R735;R289 **[文献标识码]** **[文章编号]** 1005-9903(2023)04-0221-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20230396

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20221026.1931.007.html>

[网络出版日期] 2022-10-27 11:12:30

Xiangsha Liu Junzitang for Prevention and Treatment of Gastric Cancer: A Review

ZHOU Enhui, XU Erping*, ZHANG Nan*, KANG Lijie, ZHANG Mingyuan, LONG Tianjian, MA Zheng
(Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] Gastric cancer is one of the malignancies with high incidence in the world. Xiangsha Liu Junzitang, a common prescription for the prevention and treatment of gastric cancer, has the effects of moving Qi to relieve pain, drying dampness, and invigorating the spleen. It is especially indicated for gastric cancer of the spleen and stomach qi deficiency syndrome. Based on the databases such as CNKI, Wanfang Data, and PubMed, the clinical efficacy and experimental studies of Xiangsha Liu Junzitang for the prevention and treatment of gastric cancer were summarized and sorted out, and the mechanism of Xiangsha Liu Junzitang for the prevention and treatment of gastric cancer was elaborated in order to provide useful references for the clinical and basic research on Xiangsha Liu Junzitang in the field of gastric cancer in the future. In clinical practice, Xiangsha Liu Junzitang can treat gastric precancerous lesions, increase the body immunity of patients with gastric cancer, improve the symptoms of spleen and stomach weakness after gastric cancer surgery, and reduce the adverse reactions of the digestive tract after chemotherapy for gastric cancer. Its clinical efficacy is superior to that of western medicine alone whether it is combined with western medicine or used alone. In the experimental research, Xiangsha Liu Junzitang has the effects of regulating inflammatory factors, inhibiting the proliferation of

[收稿日期] 2022-06-06

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81973739);河南省中医药科学研究专项课题项目(2019ZY1019);河南省高等学校青年骨干教师培养计划(2021GGJS087)

[第一作者] 周恩慧,医学硕士,从事方剂配伍及作用机制规律研究,E-mail:1031180314@qq.com

[通信作者] *许二平,博士,教授,博士生导师,从事方剂配伍及作用机制规律研究,E-mail:xuerping1228@163.com;

*张楠,博士,副教授,从事方剂配伍及作用机制规律研究,E-mail:zhangnan@hactcm.edu.cn

gastric cancer cells, promoting the apoptosis of gastric cancer cells, and improving the activity of pepsin. Modern pharmacological research has shown that Xiangsha Liu Junzitang can conduct a comprehensive intervention with multiple components and multiple targets. The main components of a single drug contained include saponins, polysaccharides, lactones, volatile oils, organic acids, and others, with the effects of protecting gastric mucosa, regulating endocrine, and promoting apoptosis of epithelial cells in gastric mucosal dysplasia, reflecting the advantages and values of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of gastric cancer.

[Keywords] gastric cancer; Xiangsha Liu Junzitang; clinical efficacy; experimental research; pharmacological action

胃癌(GC)指原发于胃的上皮源性恶性肿瘤,为世界上发病率较高的恶性肿瘤之一^[1]。在全球范围内,GC发病率位居恶性肿瘤第5位,死亡率位居第3位^[2]。2020年全世界GC新发病例约110万,中国约占40%^[3]。目前,临床上治疗GC采取多学科综合治疗(MDT),根据患者一般状况合理应用手术、放疗、化疗和生物靶向等治疗手段。中医药治疗是肿瘤综合治疗的重要组成部分,近年来,中医药在治疗GC前病变、改善GC患者的临床症状、提高免疫、降低不良反应、改善生存质量等方面表现出明显优势,应用传统中医药调节GC患者气血阴阳,具有一定的研究价值,前景广阔^[4]。香砂六君子汤乃阴阳调和之剂也,广泛应用于脾胃虚弱型消化系统疾病,如浅表性胃炎、萎缩性胃炎、消化道溃疡、功能性消化不良、胃轻瘫、GC、大肠癌、肝硬化、胆囊炎等,临床疗效肯定^[5]。目前,国内尚无香砂六君子汤治疗GC的研究综述,鉴于此,本文对香砂六君子汤防治GC的临床研究和实验研究进行整理,以期为后续的实验研究和临床运用提供参考。

1 香砂六君子汤基础方证探析

中医古籍中未见“胃癌”病名之记载,然根据其临床表现,其中医学中主要归属于“胃脘痛”“反胃”“积聚”“噎膈”等疾病范畴^[6],常见的临床症状有上腹部不适或疼痛、食欲减退、消瘦、乏力、恶心、呕吐、呕血或黑便、腹泻、便秘、发热等。从中医学观点分析,GC之发生系饮食失节、忧思过度致脾胃受损,运化失常,气滞痰凝,气、痰、瘀、毒至结而成,治疗以扶正祛邪为本^[7]。香砂六君子汤(柯琴方,录自《古今名医方论》卷1)是防治GC常用方,药物组成包括人参、白术、茯苓、甘草、陈皮、半夏、木香、砂仁,本方由六君子汤加木香、砂仁而成,故名“香砂六君子汤”。六君子汤具有益气健脾、燥湿化痰之功,主治脾胃气虚兼痰湿证,而木香、砂仁皆辛温芳香之品,入脾胃经,砂仁长于行气化湿,木香长于行气止痛,两药配与六君子汤,则行气止痛,燥湿健脾

之功益著,适于脾胃气虚,湿阻气滞,脘腹胀痛者。陈念祖在《时方歌括》中指出:“胃气为生人之本,参、术、苓、草从容和缓,补中宫土气,达于上下四旁,而五脏六腑皆以受气,故一切虚证皆以此方为主。若加陈皮,则有行滞进食之效;再加半夏,则有除痰宽胀之功;再加木香、砂仁,则行气之药多于补守,凡肿满痰饮结聚等症,无不速除”。

2 香砂六君子汤防治GC的临床疗效

2.1 治疗GC癌前病变(GPL) 慢性萎缩性胃炎(CAG)是重要的GPL^[8]。香砂六君子汤具有健脾祛湿,行气化痰之功,可有效调理中焦气机,为治疗CAG的有效复方^[9-10]。Meta分析显示香砂六君子汤在修复胃黏膜,提高CAG的总有效率、治愈率及幽门螺杆菌(Hp)根除率,减少复发等方面优势明显^[11]。香砂六君子汤联合西药治疗CAG在临床疗效和病理疗效方面的总有效率分别达到了94.29%、91.43%,相较于常规使用的中成药和西药,香砂六君子汤可显著改善CAG患者腹胀、恶心、嗝气等消化道症状,且不会引起明显不良反应^[12]。吴灿等^[13]研究发现针灸联合香砂六君子汤可促进脾胃虚弱型CAG患者的腺体萎缩、异型增生等异常胃黏膜组织学改善,有助于进一步提高临床疗效。此外,临床研究发现香砂六君子汤能促进脾胃虚寒型CAG患者的胃肠道功能快速恢复,具有一定的临床价值^[14-16]。

Hp感染是GC发生和发展的另一重要因素^[17],香砂六君子汤具有改善炎症反应、杀灭Hp的作用^[18]。研究发现香砂六君子汤联合西药能有效清除Hp,降低炎症因子水平,调节胃肠激素,缓解临床症状^[19-20]。覃鑫^[21]将70例确诊为Hp阳性(>100)且胃镜检查提示为慢性非萎缩性胃炎的患者随机分成观察组和对照组,33例对照组患者给予标准西药四联疗法,2周为1疗程;32例观察组患者则给予香砂六君子汤为基础加减用药,4周为1疗程。结果表明香砂六君子汤可显著降低Hp的远期复发率,对临床上抗生素耐药、素体脾虚不耐攻伐、不良

反应重的患者优势明显,可提高患者生活质量,安全系数较高。王顺琴等^[22]临床观察亦发现使用加味香砂六君子汤治疗伴有Hp感染的CAG疗效满意。

2.2 提高患者机体免疫 香砂六君子汤能提高GC患者免疫功能,改善GC患者生活质量。香砂六君子汤可通过改善淋巴细胞亚群比例、调节免疫相关细胞因子的释放,提高GC患者机体免疫功能,洪文文^[23]将40例经病理学确诊为II M的GC患者,随机分为中药联合化疗组(21例)和单纯化疗组(19例)。单纯化疗组接受西医常规辅助化疗,中药联合化疗组在西医常规辅助化疗基础上加予香砂六君子颗粒口服,每日1剂,疗程为4周,观察并分析治疗前后两组外周血淋巴细胞亚群数量、血清细胞因子水平、生存质量及中医症状评分变化,结果中药联合化疗组治疗后CD3⁺、CD4⁺、CD16⁺淋巴细胞亚群比例均较治疗前上升;治疗后两组间对比中药联合化疗组CD4⁺/CD8⁺值较单纯化疗组高;CD8⁺淋巴细胞亚群比例中药联合化疗组较单纯化疗组低;中药联合化疗组治疗后肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平较治疗前显著升高,白细胞介素-6(IL-6)水平较治疗前下降;治疗后两组间对比中药联合化疗组白细胞介素-2(IL-2)水平较单纯化疗组高,白细胞介素-10(IL-10)水平较单纯化疗组低;治疗后中药联合化疗组 γ 干扰素(IFN- γ)、TNF- α 水平较单纯化疗组均有上升趋势,IL-6、转化生长因子- β (TGF- β)水平较单纯化疗组有下降趋势。

崔德利等^[24]选取60例经胃镜病理及影像学检查证实为GC晚期患者,随机分成治疗组30例和对照组30例,2组均行口服卡培他滨片化疗,治疗组加服用香砂六君子颗粒剂。2组分别于化疗前1d及2周期化疗后,检测患者自然杀伤细胞(NK)、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺细胞,并观察患者体力功能状况评分。结果显示香砂六君子颗粒联合化疗组治疗后外周血NK、CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺细胞较单纯化疗组明显增高;香砂六君子联合化疗组的体力功能状况评分(按Karnofsky标准)明显优于单纯化疗组。刘善军等^[25]收集GC患者95例,随机分为治疗组和对照组,对照组仅采用FOLFOX4的系统化疗方案治疗,治疗组采用香砂六君子汤治疗。通过比较两组患者术后治疗前后的细胞免疫功能指标及生存质量的变化情况发现,两组治疗前比较,CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺无明显差异,治疗后,治疗组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺明显高于对照组,对照组治疗后CD8⁺明显高于治疗前,而且,治疗组生存

质量改善达有效的比例明显高于对照组。

2.3 缓解GC化疗术后脾胃虚弱症状 临床研究分析显示GC患者在化疗期间配合使用香砂六君子汤治疗可有效缓解脾胃虚弱症状,提升化疗效果,临床疗效令人满意。钟晓燕^[26]选取61例GC化疗后脾胃虚弱证患者作为研究对象,对照组采用常规疗法进行治疗,观察组采用香砂六君子汤进行治疗。对照组有效率为73.33%,观察组有效率为93.55%。观察组患者少气懒言积分、神疲乏力积分、食欲不振积分、腹胀积分、便秘积分均更低。孙玉霞等^[27]收集GC化疗术后脾胃虚弱证患者共28例,随机分为治疗组和对照组,治疗组15例予香砂六君子汤加减治疗,对照组13例口服多潘立酮、泮托拉唑肠溶片及能量综合治疗,两周后观察症状评分、临床疗效及免疫指标NK细胞、CD4⁺/CD8⁺情况,治疗组症状缓解率为93.3%,对照组为61.5%。

2.4 减轻化疗不良反应 减轻化疗引起的不良反应对于提升患者的生存质量具有重要意义,香砂六君子汤联合化疗可以有效减轻消化道反应及骨髓抑制程度,提高患者的生活质量及依从性,增加按时完成化疗的可能,保证化疗的效果。唐敏^[28]收集80例口服单药替吉奥胶囊化疗的消化道恶性肿瘤患者,随机将分为观察组(40例)和对照组(40例),对照组单纯口服替吉奥胶囊,观察组在对照组的基础上服用香砂六君子汤,治疗4周期后观察不良反应,并进行评价。治疗后发现,观察组消化道反应及骨髓抑制反应明显低于对照组,观察组Karnofsky功能状态评分(KPS评分)总体高于对照组,观察组按时完成化疗率与对照组相比有显著优势。高琴等^[29]将80例GC患者随机分为两组各40例,对照组采用FOLFOX6方案治疗4个疗程后不加中药干预,治疗A组在化疗基础上加用香砂六君子汤治疗2个疗程,治疗组的后两个疗程为治疗B组,单用化疗,结果不良反应率治疗A组为22.5%,治疗B组为47.5%,对照组为50.0%。

3 香砂六君子汤防治GC的实验研究

3.1 调节炎症因子,保护胃黏膜 香砂六君子汤可通过多成分、多靶点、多通路调节炎症因子,抑制“炎-癌”转化^[30],香砂六君子汤可通过下调胃窦黏膜IL-6、上调IL-10和热休克蛋白70(HSP70)的表达而发挥保护胃黏膜的作用^[31]。成映霞等^[32]研究发现香砂六君子汤具有保护胃黏膜的作用,其作用机制可能与下调核转录因子- κ B(NF- κ B)p65基因和蛋白表达有关。CAG被认为是重要的GPL,其主要

机制为细胞增殖异常,炎症反应增多。白敏等^[33]研究认为香砂六君子可以调节胃黏膜炎性微环境,保护胃黏膜,其作用机制可能与下调胃黏膜组织诱导型一氧化氮合酶(iNOS)表达,抑制下游因子一氧化氮(NO)相关。此外,研究发现Hp感染可通过激活Toll样受体2(TLR2)、TLR4/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/NF-κB/iNOS/NO信号通路导致CAG,林志强等^[34]采用Hp悬液灌胃建立SD大鼠Hp相关性CAG模型,然后通过组织病理学评估大鼠胃黏膜的变化,酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测血清TNF-α、IL-6水平及胃黏膜iNOS活性,硝酸还原酶法检测胃黏膜NO含量,实时荧光定量聚合酶链式反应和蛋白免疫印迹法(Western blot)检测TLR2、TLR4、p38 MAPK、NF-κB的表达,发现香砂六君子汤组大鼠临床症状及胃黏膜病理改变均有改善。

3.2 抑制GC细胞增殖,促进GC细胞凋亡 GC的发生与细胞凋亡及其增殖调节机制出现紊乱密切相关,香砂六君子汤在调控细胞增殖和凋亡方面优势明显。段永强等^[35]研究发现香砂六君子汤可通过激活磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)信号通路发挥治疗CAG的作用。金铎等^[36]研究发现香砂六君子汤在体外环境中可抑制人GC细胞株SGC-7901的增殖,其作用机制可能与诱导细胞于G₂期产生阻滞效应有关。杨君等^[37]通过细胞增殖与活性检测(CCK-8)法观察不同浓度含药血清对细胞增殖影响、Transwell细胞侵袭实验检测含药血清作用

SGC7901后细胞侵袭能力、梯度PCR检测Smoothened(Smo)、12次跨膜蛋白受体Patched1(Ptch1)、胶质肿瘤相关癌基因同源物1(Gli1)的mRNA表达,Western blot检测Smo、Ptch1、Gli1蛋白表达水平,发现不同浓度含药血清对SGC7901增殖有明显抑制作用,随着浓度的增加,抑制率更加明显,表明香砂六君子汤含药血清对GC细胞增殖有抑制作用,其机制可能与抑制Hh信号通路活化有关。李康等^[38-39]研究发现加味香砂六君子汤可促进GC前病变大鼠胃黏膜细胞凋亡,通过降低GC前病变胃黏膜B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)的表达、增高Bcl-2相关X蛋白(Bax)的表达水平,从而达到治疗GC前病变的作用。

3.3 调节胃肠功能,改善胃动力 香砂六君子汤可促进胃肠协调运动,有效改善胃动力,其机制可能与降低胃组织促肾上腺皮质激素释放因子(CRF),升高其相关肽尿皮质素2(UCN2)的表达有关^[40]。香砂六君子汤具有改善脾胃虚弱型CAG大鼠胃排空功能、促进胃蛋白酶活性、下调胃黏膜组织缺氧诱导因子-1α(HIF-1α)基因和蛋白表达的作用^[41]。赵静怡等^[42]研究发现香砂六君子汤能下调瞬时受体电位香草酸亚型1(TRPV1)和5-羟色胺(5-HT)的表达水平,从而缓解胃高敏状态。李玉玲等^[43]研究发现香砂六君子汤能显著降低CAG大鼠的血浆胃动素(MTL)水平,促进胃排空,缩短损伤因子在胃内的滞留。砂六君子汤防治GC的作用机制见表1。

表1 香砂六君子汤防治GC的作用机制

Table 1 Mechanism of Xiangsha Liu Junzitang in the treatment of GC

研究类型	GC细胞系/动物	作用靶点	作用机制	参考文献
体内实验	Wistar大鼠	IL-6 ↓, IL-10 ↑, HSP70 ↑	调节炎症因子	[31]
体内实验	Wistar大鼠	NF-κB p65 ↓, 抑制促炎因子TNF-α、IL-1β、IL-8和IL-12异常分泌	调节炎症因子	[32]
体内实验	Wistar大鼠	iNOS ↓, eNOS ↑, NO ↓, SELP ↓, LECAM-1 ↓, ET-1 ↓	抗炎	[33]
体内试验	SD大鼠	TLR2 ↓, TLR4 ↓, 磷酸化(p)-p38 MAPK ↓, NF-κB ↓	抗炎	[34]
体内实验	Wistar大鼠	磷酸酶及张力蛋白同源物(PTEN) ↑, VEGF ↓, AKT ↓, PI3K ↓	调节增殖和凋亡平衡	[35]
体外实验	SGC-7901	胱天蛋白酶-3(Caspase-3) ↑, Bax ↑, Bcl-2 ↓	抑制GC细胞增殖	[36]
体外实验	SGC7901	Smo ↓, Gli-1 ↓, Ptch1 ↓	抑制GC细胞增殖	[37]
体内实验	Wistar大鼠	Bax ↑, Bcl-2 ↓, p53 mRNA ↓	促GC细胞凋亡	[38]
体内实验	Wistar大鼠	表皮生长因子受体(EGFR) ↓, VEGF ↓, C-erb-2 ↓	促GC细胞凋亡	[39]
体内试验	SD乳鼠	CRF ↓, UCN2 ↑	改善胃动力	[40]
体内试验	Wistar大鼠	HIF-1α ↓	提高胃蛋白酶活性	[41]
体内试验	SD大鼠	TRPV1 ↓, 5-HT ↓	缓解内脏高敏感	[42]
体内试验	SD大鼠	MTL ↓	降低血浆胃动素水平	[43]

注: ↑, 促进; ↓, 抑制

4 香砂六君子汤单味药防治GC的成分及药理作用
现代药理学研究表明,香砂六君子汤可通过多成

分、多靶点综合干预,具有保护胃黏膜、调节胃肠道内分泌功能、促进胃黏膜异型增生的上皮细胞凋亡及

抗抑郁等作用,临床可广泛用于胃肠道疾病及肿瘤术 后放化疗所致的消化道功能障碍^[44]。见表2。

表2 香砂六君子汤单味药防治GC的主要成分及药理作用

Table 2 Main components and pharmacological effects of Xiangsha Liu Junzitang in treatment of GC

药物	主要成分	药理作用	参考文献
人参	人参皂苷	调节PTEN/p-PI3K/蛋白激酶B(Akt)信号通路,抑制GCSGC-7901细胞	[45]
		调节长链非编码(Lnc)RNA CDKN2B-AS1、Lnc RNA LINP1的表达,抑制GC细胞的增殖和迁移	[46]
		降低细胞周期蛋白(Cyclin)A ₁ /周期蛋白依赖激酶2(CDK2)/增殖细胞核抗原(PCNA)的表达和升高p21CIP1蛋白表达诱导MKN-45细胞发生S期阻滞,从而有效抑制癌细胞增殖;降低基质金属蛋白酶(MMP)-2和MMP-9的表达,抑制MKN-45癌细胞的迁移	[47]
		抑制Lnc RNA PCAT12的表达,抑制人SNU-1细胞的增殖与迁移	[48]
		上调调控因子p16INK4a、p21WAF1 mRNA的表达来影响细胞周期,抑制CDK4的活性,阻止细胞进入S期,抑制GC细胞的生长	[49]
白术	白术多糖、白术内酯	提高大鼠小肠上皮IEC-6细胞钙离子水平以促进细胞迁移和E-钙黏蛋白表达,促进胃肠黏膜损伤修复	[51]
		上调Bax、p53 mRNA和下调Bcl-2表达,促进人GC细胞SGC-7901凋亡	[52]
		使其趋化因子(CCL22)、炎性巨噬细胞精氨酸酶1(Arginase1)、转化生长因子-β(TGF-β)表达水平升高,IL-1β、诱导型iNOS表达水平降低;白术内酯I和白术内酯III对巨噬细胞产生的炎症因子——肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、IL-1β、白细胞介素-6(IL-6)具有显著抑制作用	[53]
茯苓	茯苓多糖	提高小鼠体内NO、T细胞生长因子(IL-2)、IL-6、重组IL-17A、TNF和IFN-γ的水平	[54]
		提高淋巴细胞和巨噬细胞的功能,增强免疫	[55]
		提高荷瘤小鼠TNF并且能显著提高NK活性,起到抗肿瘤作用	[56]
甘草	甘草苷、异甘草素	下调Cyclin D ₁ 、Cyclin A和细胞周期蛋白依赖性激酶4水平,促进p53、p21基因表达,抑制GC细胞增殖和迁移,进而诱导凋亡和自噬	[57]
		增强胃黏膜分泌,降低COX-2活性,保护胃黏膜	[58]
陈皮	川陈皮素、陈皮多甲氧基黄酮	可降低GCSGC-7901细胞侵袭能力,其机制可能为通过抑制STAT3通路,继而抑制EMT	[59]
		降低肿瘤组织中VEGF、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、5-焦磷酸甲羟戊酸脱羧酶(MVD)、p53、Bcl-2水平;升高血清中IL-2水平,降低血清中IL-6、TNF-α水平;调节体内细胞因子水平,影响肿瘤组织中血管生成相关因子的表达而抑制肿瘤血管生长	[60]
半夏	黄芩素、β-谷甾醇、豆甾醇、松柏苷	调控核心基因Akt1、c-fos原癌基因蛋白(FOS)、c-Jun氨基末端酶(JUN)、肿瘤蛋白p53(TP53)、VEGFA、MMP-9、蛋白雌激素受体1(ESR1)、Caspase-3、HSP90AA1、雄激素受体(AR)、前列腺素G/H合成酶2(PTGS2)、转录因子p65(RELA)、过氧化物酶体增殖物激活受体γ(PPARG)、细胞色素C(Cyt C)和孕激素受体(PGR)及关键基因磷脂酰肌醇4,5-二磷酸-3-激酶γ异型催化亚基(PIK3CG)、cAMP依赖性蛋白激酶A催化亚基α(PRKACA)、Bcl-2、α-1A肾上腺素能受体(ADRA1A)、α-1B肾上腺素能受体(ADRA1B)和β ₂ -肾上腺素能受体(ADRB2)等靶点,经钙信号、激酶信号等途径,在治疗癌症、神经性疾病、内分泌代谢性疾病等方面发挥较强作用	[61]
木香	木香烃内酯	诱导BGC-823细胞凋亡,显著降低线粒体膜电位;增加Bax、活化的(cleaved)Caspase-9、cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-3和cleaved聚二磷酸腺苷核糖聚合酶(PARP)蛋白表达,降低Bcl-2、前体(pro)-Caspase-9、pro-Caspase-7、Caspase-3前体和PARP蛋白表达;上调puma、Bcl-2拮抗因子1(Bak1)和Bax mRNA表达,下调Bcl-2 mRNA表达;抑制BGC-823细胞裸鼠移植瘤的生长并诱导其凋亡;增加移植瘤中cleaved Caspase-9、cleaved Caspase-3和Bax蛋白表达,降低Bcl-2蛋白表达;上调移植瘤中粗凋亡蛋白(puma)和Bax mRNA的表达,降低Bcl-2 mRNA的表达,从而诱导人胃腺癌BGC-823细胞线粒体介导的细胞凋亡	[62]
砂仁	挥发油、多酚类、多糖、有机酸	胃肠道保护,抗炎,止痛,止泻,抗菌,抗微生物,降血糖	[63]
		抑制胃酸分泌和胃蛋白酶生产,保护胃黏膜	[64]
		促进体内胃动素(MLT)、P物质(SP)的分泌释放,加快术后胃肠功能恢复	[65]
		促进胃排空;促进胃蠕动	[66]

5 结语与展望

综上,临床研究发现香砂六君子汤可有效治疗GC前病变如慢性萎缩性胃炎、Hp感染,预防GC的发生和发展,提高患者机体免疫功能,增强抗癌能力,缓解GC化疗术后脾胃虚弱症状,减轻化疗引起的不良反应。实验研究亦证实香砂六君子汤可以

调节炎症因子,保护胃黏膜,抑制GC细胞增殖,促进GC细胞凋亡,调节胃肠功能,改善胃动力。现代药理学研究表明,香砂六君子汤可通过多成分、多靶点综合干预,具有保护胃黏膜、调节胃肠道内分泌功能、促进胃黏膜异型增生的上皮细胞凋亡等作用。在GC中晚期、术后或放化疗前后,坚持中医药

调理,对扶助患者正气,预防肿瘤复发转移,有重要意义。

[参考文献]

[1] 中华人民共和国卫生健康委员会. 胃癌诊疗规范(2022年版)[EB/OL]. (2022-04-11)[2022-05-20]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202204/a0e67177df1f439898683e1333957c74.shtml>

[2] SMYTH E C, NILSSON M, GRABSCH H I, et al. Gastric cancer[J]. Lancet, 2020, 396(10251): 635-648.

[3] MORGAN E, ARNOLD M, CAMARGO M C, et al. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020-40: A population-based modelling study[J]. EClinicalMedicine, 2022, 47: 101404.

[4] 李星, 樊巧玲. 胃癌中医辨证与方药应用的文献研究[J]. 中医杂志, 2017, 58(8): 693-696.

[5] 倪媛元, 吉兆奕. 香砂六君子汤在消化系统疾病中的应用进展[J]. 医学综述, 2022, 28(13): 2700-2704

[6] 朱超林, 薛维伟, 潘宇, 等. 胃癌中医病名定义规范化研究探讨[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(6): 1489-1490.

[7] 郑培永, 李凯, 郑丰杰. 胃癌的中医发病机制及研究思路探讨[J]. 辽宁中医杂志, 2008(4): 509-511.

[8] 王萍, 尹晓岚, 张北华, 等. 近40年慢性萎缩性胃炎及胃癌前病变中医研究述评[J]. 中医杂志, 2020, 61(22): 1943-1947.

[9] 巩子汉, 成映霞, 付晓艳, 等. 香砂六君子汤化裁治疗萎缩性胃炎及验案举隅[J]. 西部中医药, 2020, 33(2): 80-82.

[10] 李海凤, 王丽梅. 加减香砂六君子汤治疗62例慢性萎缩性胃炎患者临床观察[J]. 中药药理与临床, 2014, 30(6): 179-180.

[11] 刘嘉彬, 王静, 邢海伦, 等. 香砂六君子汤治疗慢性萎缩性胃炎的Meta分析[J]. 世界中医药, 2022, 17(3): 379-384, 391.

[12] 陈丽丽. 香砂六君子汤联合西药治疗慢性萎缩性胃炎临床观察[J]. 光明中医, 2019, 34(18): 2834-2836.

[13] 吴灿, 邓行行, 罗燕文, 等. 针灸联合加味香砂六君子汤对脾胃虚弱型慢性萎缩性胃炎患者中医症候、组织学及疗效的影响[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(7): 185-188.

[14] 赵育仁. 加味香砂六君子汤治疗脾胃虚寒型慢性萎缩性胃炎[J]. 深圳中西医结合杂志, 2019, 29(23): 65-66.

[15] 张小雨, 王海. 香砂六君子汤加味治疗脾胃虚寒型慢性萎缩性胃炎的临床疗效[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(83): 157, 163.

[16] 苏晓芸. 香砂六君子汤加味治疗脾胃虚寒型慢性萎缩性胃炎56例临床观察[J]. 中国民族民间医药, 2016, 25(18): 84-85, 87.

[17] 杨玉霞, 马丽莉, 高燕, 等. Hp感染与胃癌及胃癌前病变组织MUC2、MUC5AC、MUC6、CD10表达的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2022(5): 721-725.

[18] 杨小静, 陈延. 香砂六君子汤治疗慢性萎缩性胃炎临床研究[J]. 陕西中医, 2020, 41(5): 597-599.

[19] 马艳, 毛志田. 香砂六君子汤联合西药治疗HP阳性脾胃虚弱型消化性溃疡临床研究[J]. 陕西中医, 2020, 41(3): 357-359.

[20] 李淑红, 刘华一, 唐艳萍. 香砂六君子汤联合四联疗法治疗幽门螺杆菌感染致脾胃虚弱型消化性溃疡48例临床观察[J]. 中医杂志, 2016, 57(21): 1854-1857, 1863.

[21] 覃鑫. 加味香砂六君子汤治疗Hp阳性慢性胃炎脾虚湿热型的临床观察[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2019.

[22] 王顺琴, 王静文. 加味香砂六君子汤治疗伴有幽门螺杆菌感染的慢性萎缩性胃炎的疗效观察[J]. 甘肃科技, 2020, 36(21): 117-119.

[23] 洪文文. 香砂六君子汤对进展期胃癌化疗患者免疫功能的影响[D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.

[24] 崔德利, 黄小兵. 香砂六君子颗粒对晚期胃癌免疫功能和生活质量影响的研究[J]. 云南中医中药杂志, 2019, 40(1): 42-43.

[25] 刘善军, 刘孝伟, 杜贤芹. 香砂六君子汤对胃癌患者免疫功能的影响[J]. 中医临床研究, 2014, 6(28): 6-8.

[26] 钟晓燕. 用香砂六君子汤对胃癌化疗后脾胃虚弱证患者进行治疗的效果分析[J]. 当代医药论丛, 2017, 15(17): 41-42.

[27] 孙玉霞, 黄韵, 莫湘. 香砂六君子汤治疗胃癌化疗术后脾胃虚弱证的临床观察[J]. 广西中医药, 2013, 36(2): 17-19.

[28] 唐敏. 香砂六君子汤治疗消化道恶性肿瘤化疗后不良反应临床观察[D]. 成都: 成都中医药大学, 2013.

[29] 高琴, 熊绍权, 吴国玉. 香砂六君子汤治疗胃癌化疗不良反应40例疗效观察[J]. 湖南中医杂志, 2016, 32(3): 56-57.

[30] 高娜, 姚涛, 赵赞, 等. 基于网络药理学探讨香砂六君子汤治疗慢性萎缩性胃炎的作用机制[J]. 世界中医药, 2022, 17(4): 460-465.

[31] 王强, 王庆胜, 鲁鹏程, 等. 香砂六君子汤对脾胃虚弱型萎缩性胃炎大鼠胃窦黏膜组织白细胞介素-6、10及热休克蛋白70表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(11): 62-66.

[32] 成映霞, 周语平, 段永强, 等. 香砂六君子汤对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜核因子- κ B p65活化水平及其介导炎性级联反应的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(5): 50-55.

[33] 白敏, 成映霞, 段永强, 等. 香砂六君子汤对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜相关因子水平的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(11): 52-57.

[34] 林志强, 王大璇, 洪珊珊, 等. 香砂六君子汤对菌致慢性萎缩性胃炎TLR信号通路的影响[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(16): 3078-3083.

[35] 段永强, 巩子汉, 王丽园, 等. 香砂六君子汤对慢性萎缩性胃炎大鼠胃组织PI3K信号通路相关因子表达的

- 影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(3): 33-38.
- [36] 金铎, 殷东风, 高宏, 等. 加味香砂六君子汤诱导胃癌细胞 SGC-7901 凋亡机制研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(2): 29-32, 221.
- [37] 杨君, 邢向荣, 高宏, 等. 加味香砂六君子汤抑制胃癌细胞增殖、侵袭及其机制的研究[J]. 中医学报, 2019, 34(10): 2164-2169.
- [38] 李康, 李秋华. 加味香砂六君子汤对大鼠胃癌前病变胃黏膜 Bax、Bcl-2、P53 mRNA 表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(4): 882-885.
- [39] 李康. 加味香砂六君子汤对胃癌前病变大鼠胃黏膜细胞凋亡及 EGFR、VEGF、C-erb-2 蛋白表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(3): 718-720.
- [40] 李娟娟, 王凤云, 吕林, 等. 香砂六君子汤对功能性消化不良脾虚证大鼠胃动力及 CRF、UCN2 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(3): 1-7.
- [41] 段云燕, 成映霞, 王强, 等. 香砂六君子汤对脾胃虚弱型萎缩性胃炎大鼠胃排空功能及胃蛋白酶活性和缺氧诱导因子-1 α 表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(1): 47-51.
- [42] 赵静怡, 赵鲁卿, 朱春洋, 等. 香砂六君子汤对功能性消化不良模型大鼠胃敏感性及十二指肠五羟色胺、TRPV1 表达的影响[J]. 中医杂志, 2020, 61(7): 613-618.
- [43] 李玉玲, 吴庆和, 黄穗平. 香砂六君子汤合艾箱灸对脾虚型慢性萎缩性胃炎大鼠胃动素影响的实验研究[J]. 四川中医, 2017, 35(10): 61-63.
- [44] 杨森林, 黄福斌. 香砂六君子汤药理研究及临床应用进展[J]. 国际中医中药杂志, 2016, 38(5): 467-469.
- [45] YANG Q, CAI N, CHE D, et al. Ginsenoside Rg₃ inhibits the biological activity of SGC-7901 [J]. Food Sci Nutr, 2020, 8(8): 4151-4158.
- [46] 唐立, 徐惠亮, 郝双影. 人参皂苷 Rg₃ 调控 lncRNA-LINP1 抑制胃癌细胞生长的作用机制[J]. 医学研究生学报, 2020, 33(11): 1157-1160.
- [47] 赵翔宇, 何振宇, 宰守峰. 人参皂苷 Rg₃ 对胃癌细胞周期和侵袭的影响及其机制[J]. 中国应用生理学杂志, 2020, 36(1): 51-55.
- [48] 卓少华, 丘远聪, 郑俊德, 等. 人参皂苷 Rg₃ 调控 lncRNA-PCAT12 抑制胃癌细胞生长实验研究[J]. 陕西中医, 2020, 41(4): 437-439.
- [49] 商义, 张才全. 人参皂甙 Rg₁ 对体外人胃癌细胞增殖的抑制作用及机制[J]. 中国细胞生物学学报, 2011, 33(3): 269-274.
- [50] QIAN J, LI J, JIA J G, et al. Ginsenoside-Rh₂ inhibits proliferation and induces apoptosis of human gastric cancer SGC-7901 side population cells[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2016, 17(4): 1817-1821.
- [51] 伍婷婷, 李茹柳, 曾丹, 等. 白术多糖调控钙离子以促进细胞迁移及 E-钙黏蛋白表达的研究[J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(2): 145-150.
- [52] 王鹤, 陈拥军, 张中华. 白术多糖对胃癌细胞 SGC-7901 凋亡的影响[J]. 中国民族民间医药, 2015, 24(24): 10-11.
- [53] 陈琴华, 余飞, 王红梅, 等. 白术内酯 I、II、III 对炎症性巨噬细胞细胞因子表达的影响[J]. 中国药师, 2017, 20(12): 2112-2116.
- [54] TIAN H, LIU Z, PU Y, et al. Immunomodulatory effects exerted by *Poria cocos* polysaccharides via TLR4/TRAF6/NF- κ B signaling *in vitro* and *in vivo* [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 112: 108709.
- [55] 张秀军, 徐俭, 林志彬. 羧甲基茯苓多糖对小鼠免疫功能的影响[J]. 中国药理学杂志, 2002(12): 35-38.
- [56] 陈宏, 曾凡波, 崔小瑞, 等. 茯苓多糖的抗肿瘤作用及其机理的研究[J]. 中药药理与临床, 1995(2): 33-36.
- [57] WEI F, JIANG X, GAO H Y, et al. Liquiritin induces apoptosis and autophagy in cisplatin (DDP)-resistant gastric cancer cells *in vitro* and xenograft nude mice *in vivo* [J]. Int J Oncol, 2017, 51(5): 1383-1394.
- [58] CHOI Y H, KIM Y J, CHAE H S, et al. *In vivo* gastroprotective effect along with pharmacokinetics, tissue distribution and metabolism of isoliquiritigenin in mice [J]. Planta Med, 2015, 81(7): 586-593.
- [59] 杨雪竹, 张浩, 崔西玉, 等. 川陈皮素抑制胃癌 SGC-7901 细胞侵袭能力的机制探讨[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(18): 3099-3104.
- [60] 李娜. 陈皮多甲氧基黄酮抗肿瘤作用及其机理研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2007.
- [61] 乔新荣, 蔡静, 陈琼. 基于网络药理学分析中药半夏的药理作用分子机制[J]. 化学试剂, 2021, 43(6): 783-789.
- [62] YAN Z, XU T, AN Z, et al. Costunolide induces mitochondria-mediated apoptosis in human gastric adenocarcinoma BGC-823 cells [J]. BMC Complement Altern Med, 2019, 19(1): 151.
- [63] 杨东生, 张越, 舒艳, 等. 砂仁化学成分及药理作用的研究进展[J]. 广东化工, 2022, 49(8): 111-114.
- [64] JAFRI M A, FARAH, JAVED K, et al. Evaluation of the gastric antiulcerogenic effect of large cardamom (fruits of *Amomum subulatum* Roxb) [J]. J Ethnopharmacol, 2001, 75(2/3): 89-94.
- [65] 曹羽, 龚航军, 韩刚, 等. 砂仁促进胃术后胃肠功能恢复的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(1): 19-22, 62.
- [66] 杨建省, 王秋菊. 砂仁、山楂等 5 味中药促进胃肠蠕动作用的筛选研究[J]. 当代畜禽养殖业, 2013(7): 20-22.

[责任编辑 王鑫]