

中医药治疗胃癌淋巴转移的研究进展

褚泽文, 刘延庆*

(扬州大学医学院(扬州大学转化医学研究院), 国家中医药管理局胃癌毒邪论治重点实验室,
扬州大学肿瘤防治重点实验室, 江苏扬州 225001)

[摘要] 胃癌的发病率和死亡率在所有肿瘤中均较高,我国因为胃癌死亡的人数每年高达 49.8 万人。由于早期胃癌的发病特征不明显,多数到医院治疗的患者均已是中晚期胃癌,给家庭和社会都带来了沉重的负担。中晚期胃癌的术后生存期显著低于早期胃癌,其中最重要的原因在于胃癌的淋巴转移。淋巴转移是胃癌的主要转移途径,进展期胃癌的淋巴转移率高达 70% 左右,早期胃癌也可有淋巴转移。胃癌的淋巴结转移率和癌灶的浸润深度呈正相关。目前的治疗手段除手术切除、淋巴化疗及分子靶向治疗外,中医药因其毒性低、治疗效果好、价格低的优势也发挥了重要的作用。中医认为胃癌的发生多因饮食不洁、情志失调、素体亏虚而致痰凝、气阻、血瘀与胃发为本病,病机总属本虚标实,临床中医治疗多以化痰解毒、健脾益气、温中散寒为主。近年来,多项研究证明中医药治疗胃癌淋巴转移在临床中疗效显著、作用广泛,其可能通过抑制基质金属蛋白酶对基底膜和细胞外基质(ECM)的水解,激发肿瘤失巢凋亡,抑制淋巴管新生,调控与肿瘤相关基因的表达等途径来治疗胃癌淋巴转移。文章从近年来中医药在治疗胃癌淋巴转移中的理论研究、实验研究以及临床研究的进展进行综述,揭示中药作用的机制及其作用靶点,以期为中医药治疗胃癌淋巴转移的深入研究以及临床上的应用提供科学依据。

[关键词] 胃癌; 淋巴结转移; 中医药

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5; R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)07-0225-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20192324

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20190816.1157.004.html>

[网络出版时间] 2019-08-16 15:32

Effect of Traditional Chinese Medicine in Treatment of Lymphatic Metastasis of Gastric Cancer

CHU Ze-wen, LIU Yan-qing*

(*Institute of Translational Medicine, Medical College, Yangzhou University, Key Laboratory of Syndrome Differentiation and Treatment of Gastric Cancer under State Administration of Traditional Chinese Medicine, Key Laboratory of Cancer Prevention and Treatment of Yangzhou University, Yangzhou 225001, China*)

[Abstract] The incidence and mortality of gastric cancer are higher among all kinds of tumors, and the number of deaths due to gastric cancer in China is as high as 498 000. Because the pathogenesis of early gastric cancer is not obvious, most patients who have been treated in hospitals are already in middle and advanced stages of gastric cancer, which brings a heavy burden to families and the society. The postoperative survival of patients of advanced gastric cancer is significantly lower than those of early gastric cancer. The most important reason is lymphatic metastasis of gastric cancer. Lymphatic metastasis is the main metastasis pathway of gastric cancer. The lymphatic metastasis rate of progressive gastric cancer is as high as 70%, and early gastric cancer can also have lymphatic metastasis. The lymph node metastasis rate of gastric cancer was positively correlated with the infiltration depth of the tumor. In addition to surgical resection, lymphatic chemotherapy and molecular targeted therapies, traditional Chinese medicine (TCM) has also played an important role due to the advantages of a low toxicity, good

[收稿日期] 20190505(026)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81773944)

[第一作者] 褚泽文,在读硕士,从事中西医结合临床肿瘤学研究,E-mail:421053948@qq.com

[通信作者] *刘延庆,教授,主任中医师,博士生导师,从事中西医结合临床肿瘤学研究,E-mail:liuyq@yzu.edu.cn

therapeutic effect and low price. According to the theory of TCM, the occurrence of gastric cancer is caused by unclean diet, emotional disorders, and deficiencies, which result in phlegm, Qi resistance, blood stasis, and attack the stomach. The pathogenesis is the asthenia in origin and asthenia in superficiality, and clinical TCM therapies mostly focus on phlegm and blood stasis, spleen and Qi, warm and cold. In recent years, a number of studies have proved that TCM has a significant and effective effect in the treatment of lymphatic metastasis of gastric cancer. It may inhibit the anoikis and the tumor by inhibiting the hydrolysis of matrix metalloproteinase on the basement membrane and extracellular matrix (ECM), stimulating tumor anoikis, suppressing lymphatic neovascularization, regulating tumor-associated gene expression and other pathways, so as to treat lymphatic metastasis of gastric cancer. This article reviews the advance of theoretical research, experimental research and clinical research of TCM in the treatment of lymphatic metastasis of gastric cancer in recent years, and reveals the mechanism of TCM and its targets, in order to provide scientific basis for further studies and clinical application of the effect of TCM on the lymphatic metastasis of gastric cancer.

[Key words] gastric cancer; lymphatic metastasis; traditional Chinese medicine

胃癌是常见的一种消化系统恶性肿瘤,是全世界最致命的疾病之一^[1]。胃癌的转移率、发病率和死亡率均呈现上升的趋势,治愈率、根治性切除率和中晚期胃癌患者术后 5 年生存率均较低,主要原因是胃癌的侵袭与转移^[2],其中胃癌的淋巴转移最为关键^[3-4]。如何研发有效抑制胃癌淋巴侵袭转移的药物已成为近年肿瘤学的研究热点。中医并无胃癌之名,胃癌属于“胃脘痛”“反胃”“伏梁”“积聚”等范畴。先前的观点认为胃癌的病机离不开“痰”,刘喜平教授提出胃癌腹膜转移的病机总属“痰毒瘀滞、寒热错杂、脾胃虚寒而至中焦升降失调”^[5],魏品康教授认为“痰”既是继发于津液代谢障碍的各种病理产物同时又是致病因素,胃癌细胞存在于痰浊环境中,容易改变细胞表型,减弱黏附力、增强运动力,导致胃癌发生侵袭转移^[6]。最近,侯爱画和邱佳信教授提出了胃癌病机总属“本虚标实”^[7-8],郁仁存教授在此基础上创立了肿瘤发病的“内虚学说”,认为胃癌的发生与发展是由于人体“后天之本”与“先天之本”的缺失所导致,进一步使脏腑失调,肝胃不和,气滞血瘀,痰湿结聚,最终导致胃癌肿瘤的侵袭与转移^[9]。目前临床上西医治疗胃癌淋巴转移的药物毒副作用较大且价格较贵,引起的不良反应以及高昂的药费限制了其广泛应用,中医药因其毒性低、有效、价廉逐渐进入了临床治疗当中。曹超等^[10]研究发现扶正抑瘤方(组成为黄芪、桂枝、白芍、生姜等)联合新辅助化疗治疗进展期胃癌痰瘀毒结证患者临床疗效明显,可减轻因化疗引起的不良反应。本文对近年来中医治疗胃癌淋巴转移的机制及实验和临床进展作一综述,以期为进一步研究中医药防治胃癌淋巴转移的作用与机制提供借鉴

依据。

1 胃癌淋巴转移的中医药理论

淋巴组织是人体重要的免疫器官,可产生淋巴细胞和浆细胞等,参与机体的免疫反应,在防止病原微生物入侵机制中发挥重要的作用。中医无淋巴结或淋巴组织之名,对其生理特性的认识未见于医学著作中,但是中医早在先秦时期,已认识到了机体具有抵御邪气,防邪深入的功能。侯天将对此提出“淋巴组织”是“卫气”运行之通道,具有行卫气,御邪气的生理功能,其也是中医“正”“邪”斗争之场所,正气胜,则御邪于外,邪气胜,则正虚于里,故淋巴组织为机体御邪之要塞^[11]。本病治法不外乎就是祛邪和扶正有机结合,健脾益肾,脾胃健,肾阳足,三焦利,则“卫气行,津液通”。

近年来中医药在理论研究方面取得了很大的成果,目前关于胃癌发病的观点主要有“体虚发病”和“痰毒致病”。对于治疗胃癌淋巴转移,中医的观点为“通津液,行卫气,解癌毒”。如何把中医理论应用在研究开发中药单体成分抗胃癌淋巴转移之中,目前还有很大的研究空间。

2 胃癌淋巴转移的中医药实验研究

胃癌淋巴转移受到多因素的共同作用,淋巴转移的机制没有明确的定论,目前的研究主要集中在细胞迁移和细胞外基质的降解,肿瘤细胞的失巢凋亡,淋巴管的新生,肿瘤原癌基因与抑癌基因的激活与失活等多个方面。

2.1 抑制基质金属蛋白酶(MMPs)对基底膜和细胞外基质(ECM)的水解

细胞外基质在不同的细胞和组织中起着至关重要的作用,含有大量的信号分子,积极参与控制细胞的生长、极性、形状、迁移和

代谢活动。MMPs 是细胞外基质蛋白酶体的重要组成成分,其能够分解基底膜以及细胞外基质的关键成分 IV 型胶原,为癌细胞发生侵袭转移提供移动通路^[12]。研究表明,差异基因巢蛋白 2 (NID2), IV 型胶原蛋白基因 $\alpha 1$ (COL4A1) 和 IV 型胶原蛋白基因 $\alpha 2$ (COL4A2), 在细胞色素 P450 介导的 ECM 受体相互作用和外源性代谢中起着重要作用, 这为发现胃癌新的关键生物标志物和研发潜在的小分子药物提供了新的思路^[13]。同时, 中医药方面的研究也取得了不错的进展, 根据研究发现, 健脾养正消瘿方(组成为茯苓、党参、陈皮、炒白术、淮山药、薏苡仁等)可以明显抑制裸鼠胃癌皮下移植瘤的生长及肝转移灶的生长, 其机制可能与下调重组人细胞信号转导与转录激活因子 3 (p-STAT3), 基质金属蛋白酶-14 (MMP-14) 和血管内皮生长因子 (VEGF) 因子的表达相关^[14]。另有研究表明, 左金丸(组成为吴茱萸、黄连)可以抑制胃癌细胞侵袭转移, 其机制可能与调控 β -连环蛋白 (β -catenin) 信号通路从下调基质金属蛋白酶-7 (MMP-7) 的蛋白表达相关^[15]。李丹等^[16]发现金龙胶囊可以抑制基质金属蛋白酶-2 (MMP-2), 基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 的表达水平, 从而抑制胃癌侵袭转移。另外也有报道南蛇藤提取物 (COE) 能够通过抑制 MMPs 的水平, 抑制胃癌肿瘤的淋巴转移^[17]。MMPs 几乎能降解 ECM 中的各类蛋白成分, 使组织学屏障无法阻挡肿瘤细胞的迁移和转移, 因而使肿瘤细胞更容易穿过向远处进行侵袭和转移, 而中药通过抑制 MMPs 抗肿瘤转移, 可为目前中药探索抗肿瘤作用机制拓展一个新的方向。近年来, 中药在抑制 MMP 蛋白方面取得了很大的成绩, 某些中药物已在临床上发挥了很好的疗效, 并为抗肿瘤转移新药的深入研究作出了巨大的贡献。

2.2 激发肿瘤细胞失巢凋亡 失巢凋亡是正常上皮或内皮细胞失去与细胞外基质黏附时发生的特异性死亡现象^[18]。对失巢凋亡敏感的肿瘤细胞在向淋巴管或血管迁移的过程中脱离细胞黏附基质, 失去细胞间的联结, 从而发生细胞凋亡。而具有失巢凋亡抵抗的肿瘤细胞在此过程中则规避凋亡, 展现出更强的侵袭能力^[19]。激发肿瘤细胞失巢凋亡可以抑制转移^[20]。细胞质膜微囊蛋白-1 (caveolin-1) 是一种细胞表面的穴样内陷 (caveolae) 中的主要膜内在蛋白, 其能够保持穴样内陷的完整性、推动小泡的运输、引导信号的传导^[21]。最新研究结果表明 Caveolin-1 蛋白可以通过调节原癌基因 Src/表皮

生长因子受体/整合素 β_1 (Src/EGFR/ITGB1) 信号通路, 使人胃癌 SGC-7901 细胞产生对失巢凋亡的抵抗, 从而发生胃癌肿瘤的淋巴侵袭转移^[22], Caveolin-1 蛋白有望成为检测胃癌侵袭转移的重要指标。在中医药研究中, 据报道四藤方(组成为红藤、野葡萄藤、藤梨根、菝葜)、养正散结汤(组成为黄芪、佛手、制天南星等)和养胃抗瘤冲剂(组成为生黄芪、生晒参等)均可抑制胃癌细胞悬浮生长, 诱导胃癌细胞失巢凋亡^[23-25]。有学者在研究食管鳞癌时发现 Bit1 蛋白可通过激活重组人黏着斑激酶/胞内磷脂酰肌醇激酶/蛋白激酶 B/核转录因子 κB (FAK/PI3K/Akt/NF- κB) 信号传导通路, 引起 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2) 转录和表达的升高, 从而抑制失巢凋亡, 降低对化疗药物的敏感性^[26]。而另有研究发现藤梨根可以诱导癌细胞的半胱氨酸蛋白酶-3 (Caspase-3) 活性以及细胞内活性氧的生成, 降低 Bcl-2 的表达从而发生失巢凋亡^[27]。因此将中医药联合运用在西医临床中, 一方面能增强化疗敏感性且降低耐药性, 另一方面能够激发肿瘤细胞失巢凋亡从而抑制淋巴侵袭转移。中医药与西医治疗方法相联合, 能有效提高治疗效率。

2.3 抑制淋巴管新生 淋巴管新生在肿瘤的淋巴结转移过程中起主导地位。胃癌细胞分泌的生长因子 VEGF 能够显著增加微血管的通透性, 刺激内皮细胞的分裂和迁移, 改变他们基因的表达模式, 并且能够促进淋巴管的生成从而促进胃癌细胞淋巴转移^[28]。最新的一项研究结果显示, 血小板衍生生长因子-D (PDGF-D) 不仅参与了磷酸酯酶激活与前列腺素代谢, 重建受损组织、愈合创口还能促进肝肌成纤维细胞的生长从而影响肿瘤淋巴管的生成, PDGF-D 有望成为新的肿瘤指标^[29]。此外, 有学者发现同源异型盒基因 9 (HOXB9) 的表达与淋巴管生成标志物表达呈正相关, 推测出 HOXB9 在胃癌中促进肿瘤淋巴管生成, 诱导肿瘤进展、侵袭转移起到了重要的作用^[30]。最近中医药在抑制淋巴管新生方面也取得了新的进展, 据报道淋巴管生成靶向人参皂苷 Rg₃ 免疫纳米乳液、参麦注射液和健脾化毒方(组成为黄芪、太子参、丹参、莪术、白花蛇舌草、猴菇菌等)均能通过抑制 VEGF 蛋白的表达水平, 抑制淋巴管的生成^[31-33]。阳和化岩汤(组成为鹿角胶、土贝母、白芥子等)则能有效抑制人类表皮生长因子受体-2 (HER-2) 高表达型裸鼠荷瘤模型微淋巴管生成, 其机制可能与抑制 PI3K/Akt 交互调控通路活化有关^[34]。目前, 中医药抑制新生淋巴管生成的

研究已成为学术界的新热点,但目前关于淋巴管新生仍有很多问题尚未达成一致共识。如肿瘤淋巴管的生成是否与机体的免疫反应机制有关、中药抑制淋巴管新生的研究缺乏大样本数据,研究结果是否合理等^[35]。因此对淋巴管新生的研究还有很大的探索空间。

2.4 调控与肿瘤相关基因的表达 胃癌的淋巴转移机制还包括多基因异常的积累和一系列遗传学因素的改变,其中就包括原癌基因的激活以及抑癌基因的失活。新的研究表明抑癌基因的甲基化会导致转录水平的肿瘤抑制基因沉默,从而影响胃癌的侵袭与转移,根据报道抑癌印迹基因 (ARHI),电压依赖型钙离子通道基因 (CAC-NA2D3),微管相关蛋白 2 (MAP2), Bcl-2 和三叶因子 3 (TFF3) 等基因启动子的甲基化都与胃癌的发生发展有关^[36]。ARHI 是 1999 年发现的母源性印记抑癌基因,以往研究发现在多种恶性肿瘤中 ARHI 表达下调,并且参与抑制增殖、抑制迁移、调控细胞周期等。最新的实验结果表明抑癌基因 ARHI 能够通过促进 BGC823 胃癌细胞自噬从而减少胃癌侵袭转移^[37]。在中医药研究方面,研究发现浊毒 1 号方 (组成为白芷、白英、白花蛇舌草、黄连、蒲公英、全蝎、蜈蚣等) 通过抑制 Bcl-2 蛋白的表达从而抑制胃癌的淋巴转移^[38],八珍颗粒辅助化疗通过下调人体抑癌基因 p53 来抑制胃癌的淋巴转移^[39],此外血根碱可以通过调控双特异性蛋白磷酸酶 4/细胞外调节蛋白激酶 (DUSP4/ERK) 通路,从而有效发挥抑制胃癌细胞的增殖、侵袭转移的作用,减少胃癌淋巴转移率^[40]。据最新的报道,在体外实验中加味七方胃痛颗粒 (组成为红参须、白术、黄芪、茯苓、丹参、木香等) 能通过下调胃癌细胞 TFF3 蛋白的表达水平来抑制 SGC7901 的增殖,并且诱导细胞凋亡,从而到达抑制胃癌的淋巴转移作用^[41]。原癌基因以及抑癌基因的研究依然是近年来的热点,在当前恶性肿瘤因淋巴转移而致患者预后不佳的严峻形势下,癌基因治疗可能成为抑制肿瘤淋巴系统转移的治疗新策略。随着中医基础与临床研究的深入与逐步推进,用中医药调控癌基因的治疗手段可能会具有广阔的临床应用前景。

2.5 小结 以上研究结果 (表 1) 都表明中药在治疗胃癌的淋巴转移中取得了有效的成果,其主要通过抑制 MMP 对基底膜和 ECM 的水解,激发肿瘤失巢凋亡,抑制淋巴管新生,调控与肿瘤相关基因的表达等途径,从而有效发挥抑制胃癌淋巴转移的作用。

3 胃癌淋巴转移的中医药临床研究

3.1 增强化疗敏感性 近年来,中西医药在联合治疗胃癌淋巴转移中也取得了一定的成果。综合了多项临床报道,复方斑蝥胶囊联合卡培他滨联合奥沙利铂 (XELOX) 方案治疗胃癌,能有效有效抑制癌细胞 S 期 DNA 合成,阻滞癌细胞生长,从而有助于诱导肿瘤细胞死亡,显著降低胃癌患者术后病灶复发、向远处转移的风险,并可有效提高患者免疫力,显著改善生存质量^[42-44]。临床上发现消癌平联合 XELOX 方案治疗晚期胃癌,能有效地抑制侵袭分子 MMP-2, MMP-7, MMP-9 等的表达,从而抑制胃癌细胞侵袭^[45]。消癌平注射液的主要成分是乌骨藤提取物,已有的药理学实验研究表明,乌骨藤提取物白桦酯酸可抑制癌细胞的增殖和侵袭^[46]。此外,乌骨藤提取物还能调节细胞因子的合成并提高机体抗肿瘤免疫应答^[47],消癌平联合 XELOX 方案可有效抑制胃癌肿瘤淋巴转移,提高晚期胃癌患者生存率。另有研究发现华蟾素片不仅能使人胃癌 MGC-803 细胞出现凋亡特征,而且联合替吉奥联合奥沙利铂 (SOX) 化疗方案治疗晚期胃癌淋巴转移具有较好的临床疗效,在不增加化疗副反应的情况下,可有效缓解患者的癌性疼痛状况,增加化疗耐受性,提高患者的生活质量^[48-49]。根据临床的最新研究结果,复方苦参注射液联合采用 FOLFOX6 化疗方案治疗晚期胃癌,可调节血清 T 细胞亚群,降低癌胚抗原 (CEA) 水平,提高胃癌淋巴转移患者的生存率^[50]。与传统治疗手段相比,中医药作为辅助药与西医化疗药联合应用在肿瘤治疗方面具有明显的优势,其不但能够缓解化疗产生的毒副作用,还能提增强化疗敏感性,改善患者的生存质量。但是由于中医辨证思路不一致,加上化疗方案的多样性,导致相对的临床资料报道存在一定的数据差异^[51]。因此使用化疗药物进行治疗干预后,中医药如何实现减毒增效作用还有待进一步探索研究。

3.2 缓解放化疗毒副作用 胃癌淋巴转移患者放化疗后不良反应往往较多,为了减轻患者的痛苦,越来越多的中成药被运用在临床当中。Meta 分析表明,中医药联合化疗对改善胃癌术后临床疗效、毒副反应发生率、术后复发率均优于单纯化疗^[52]。目前有报道参芪扶正注射液联合重组人血管内皮抑制素 (恩度)、自拟清腹通排汤 (组成为红藤、莱菔子、大黄、黄芩片、木香、陈皮、党参片等) 和健脾解毒方 (组成为党参片、黄芪、黄精、白术、山药、茯苓、生薏苡仁、陈皮等),用于治疗胃癌患者都能起到缓解

表 1 不同中药抑制胃癌淋巴侵袭转移的作用机制

Table 1 Mechanism of different traditional Chinese medicines in inhibiting lymphatic invasion and metastasis of gastric cancer

| 名称 | 细胞系 | 作用机制 | 参考文献 |
|----------------------|----------------------|--|------|
| 健脾养正消疔微方 | - | 健脾养正消疔微方可明显抑制裸鼠胃癌皮下移植瘤的生长及肝转移灶的生长,其机制可能与下调 p-STAT3, MMP-2, MMP-9, MMP-14 和 VEGF 因子的表达相关 | [14] |
| 左金丸 | MKN-45 细胞 | 左金丸可以防治幽门螺旋杆菌诱发的胃癌 MKN45 细胞转移,其机制可能与通过 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制 MMP-7 的表达相关 | [15] |
| 金龙胶囊 | BGC-803 细胞 | 金龙胶囊通过下调 MMP-2 和 MMP-9 水平,能够抑制胃癌肿瘤的淋巴转移 | [16] |
| 南蛇藤提取物 | SGC-7901 细胞 | 研究发现南蛇藤提取物(COE)能明显抑制人胃癌 SGC-7901 细胞的淋巴侵袭和迁移,其机制可能与下调 MMP-2, MMP-9 蛋白水平直接相关 | [17] |
| 四藤方 | SGC-7901 细胞 | 研究发现四藤方可抑制人胃癌细胞 SGC-7901 悬浮生长,诱导胃癌细胞失巢凋亡 | [23] |
| 养正散结汤 | MKN-45 细胞 | 养正散结汤能抑制人胃癌细胞 MKN-45 的增殖,促进其凋亡,其作用机制可能与抑制 ERK 的磷酸 | [24] |
| 养胃抗瘤冲剂 | MGC803 细胞和 BGC823 细胞 | 养胃抗瘤冲剂可诱导人胃癌细胞系 MGC803, BGC823 失巢凋亡,从而抑制胃癌淋巴转移 | [25] |
| 人参皂苷 Rg ₃ | - | 研究发现淋巴管生成靶向人参皂苷 Rg ₃ 免疫纳米乳液能抗人原小鼠模型胃癌肿瘤生长及淋巴转移,其机制可能与抑制 VEGF-C, VEGF-D, VEGFR-3 的表达相关 | [31] |
| 参麦注射液 | - | 研究显示,参麦注射液联合化疗治疗晚期胃癌可以降低 VEGF 的表达水平,降低胃癌淋巴转移率 | [32] |
| 健脾化毒方 | - | 健脾化毒方联合化疗治疗晚期胃癌可以显著降低胃癌组织 VEGF 表达,抑制淋巴管增生 | [33] |
| 阳和化岩汤 | - | 能有效抑制 HER-2 高表达型裸鼠荷瘤模型微淋巴管生成,抑制血管生成调控通路及 VEGFC 表达,其机制可能与有效抑制 PI3K/Akt 交互调控通路活化有关 | [34] |
| 浊毒 1 号方 | - | 研究显示浊毒 1 号方通过抑制 Bcl-2 蛋白的表达从而抑制胃癌的淋巴转移 | [38] |
| 八珍颗粒 | - | 八珍颗粒辅助化疗通过下调 p53 蛋白抑制胃癌的淋巴转移 | [39] |
| 血根碱 | - | 血根碱可以通过调节 DUSP4/ERK 通路,来发挥抑制胃癌细胞的增殖、侵袭转移的作用 | [40] |
| 加味七方胃痛颗粒 | SGC7901 细胞 | 加味七方胃痛颗粒能通过下调胃癌细胞 TFF3 蛋白的表达水平抑制 SGC7901 的增殖并促进其凋亡,从而达到抑制胃癌的淋巴转移作用 | [41] |

放化疗的毒副作用,并且显著增强患者免疫功能,改善其生活质量^[53-55]。通过临床观察验证健脾益肾汤(组成为党参、炒白术、补骨脂、菟丝子、女贞子、枸杞子等)防治含顺铂方案化疗后恶心呕吐有确切疗效,且安全无毒副作用^[56]。化疗药物由于无选择性,同时对肿瘤细胞和正常的组织细胞起杀伤作用,从而产生毒副反应及免疫抑制作用。近年来,中医药联合化疗和手术治疗胃癌不断在临床中报道,与单纯化疗和手术治疗相比,中医药可以保肝降酶,减轻对肝的损伤,同时降低消化道反应和神经毒性,联合运用中医药能够显著减轻患者的不良反应。

4 总结与展望

尽管随着胃癌筛查的普及及西医临床治疗方案的不断完善,对胃癌的治疗已经取得了不错的成果,但胃癌的淋巴侵袭转移依然是患者术后生存率低的重要原因之一^[57]。如何防治胃癌的淋巴侵袭转移

依然是胃癌治疗中的关键问题。中药在我国有着数千年的历史,是中华民族的文化瑰宝,随着中医药实验研究水平的不断提升及实验经验的不断累积,中医药防治胃癌侵袭转移的研究已取得许多明显的成绩,尤其是中医药抑制胃癌淋巴侵袭转移的实验研究,众多中药单体及中药复方对胃癌淋巴侵袭转移的干预有显著效果,并且揭示了中药抗肿瘤淋巴侵袭转移的作用机制。中医药可以有效抑制血管及淋巴管生成、抑制上皮间质转化、调控原癌基因和抑癌基因等环节。

综上所述,中医药在防治胃癌转移中发挥着十分重要的作用。中医药与西医治疗方法相联合,能有效提高治疗效率,可以预见越来越多的中药将被应用于胃癌淋巴转移的临床治疗当中。在中医理论指导下,研究胃癌淋巴转移的病因、病机规律,同时运用现代分子肿瘤学技术,研究出具有明显抑制

胃癌淋巴转移作用的中医药,有待于不懈努力和不断研究。

[参考文献]

[1] 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: 394-424.

[2] PAN S W, WANG P, HUANG H W, et al. A proposal of a personalized surveillance strategy for gastric cancer: a retrospective analysis of 9191 patients[J]. Gastroenterol Res Pract, 2019, 2019: 3248727.

[3] NARDONE G. Molecular basis of gastric carcinogenesis [J]. Aliment Pharmacol Ther Symp Ser, 2003, 17(S2): 75-81.

[4] 何裕隆. 胃上部癌消化道重建方式的合理选择与争议[J]. 中国实用外科杂志, 2011, 31(8): 730-731.

[5] 刘喜平, 李沛清, 张炜. 中医药防治胃癌腹膜转移的思路与方法[J]. 中医杂志, 2012, 53(4): 288-290.

[6] 赵颖, 修丽娟, 王晓炜, 等. 魏品康从痰论治胃癌学术思想初探[J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(5): 106-109.

[7] 贺静静, 马春燕, 侯爱画. 侯爱画教授运用中药联合化疗治疗中晚期胃癌经验总结[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(12): 161, 163.

[8] 陈伟霞, 陈彬, 竹永宝, 等. 邱佳信教授健脾类复方胃肠安在胃癌治疗中的研究进展[J]. 世界中医药, 2017, 12(11): 2864-2868.

[9] 金一顺. 郁仁存教授治疗胃癌经验[J]. 光明中医, 2017, 32(24): 3536-3539.

[10] 曹超, 黄秋林. 扶正抑瘤方联合新辅助化疗、腹腔镜辅助胃癌根治术治疗进展期胃癌痰毒瘵结证患者的疗效观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(8): 176-182.

[11] 侯天将, 由凤鸣, 祝捷, 等. 从中医对淋巴组织生理特性的认识论治恶性淋巴瘤[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(4): 741-743.

[12] JIANG K Y, LIU H M, XIE D Y, et al. Differentially expressed genes and are potential prognostic biomarkers for gastric cancer [J]. Oncol Lett, 2019, 17(3): 3191-3202.

[13] WU Q, ZHANG B, WANG Z H, et al. Integrated bioinformatics analysis reveals novel key biomarkers and potential candidate small molecule drugs in gastric cancer[J]. Pathol Res Pract, 2019, 215: 1038-1048.

[14] 王瑞平, 朱超林, 刘包欣子, 等. 健脾养正消癥方对裸鼠胃癌移植瘤及肝转移灶的生长转移及相关基因的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(3):

164-168.

[15] 张彦博, 李琦, 刘艳娜, 等. 左金丸通过 Wnt/ β -catenin 信号通路对幽门螺杆菌感染的人胃癌细胞转移的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2015, 29(2): 44-47, 52.

[16] 李丹, 金凤, 陶丽, 等. 金龙胶囊对胃癌细胞 MGC-803 和 BGC-823 侵袭转移能力的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(19): 117-123.

[17] 王海波, 顾昊, 赵雪煜, 等. 南蛇藤提取物通过调控基质金属蛋白酶组及其抑制因子抑制人胃癌 SGC-7901 细胞侵袭转移的研究[J]. 中草药, 2016, 47(8): 1345-1350.

[18] KIM S G, YOOUN J H, KIM D E, et al. A novel anti-cancer agent, FPDHP, induces anoikis in various human cancer cells through activation of calpain, and downregulation of anoikis-related molecules [J]. J Cell Biochem, 2018, 119(7): 5620-5631.

[19] GUPTA P, GUPTA N, FOFARIA N, et al. HER2-mediated GLI2 stabilization promotes anoikis resistance and metastasis of breast cancer cells [J]. Cancer Lett, 2018, 442: 68-81.

[20] YUAN Y, YE H Q, REN Q C. Upregulation of the BDNF/TrkB pathway promotes epithelial-mesenchymal transition, as well as the migration and invasion of cervical cancer [J]. Int J Oncol, 2018, 52: 461-472.

[21] CAMPOS A, SALOMON C, BUSTOS R, et al. Caveolin-1-containing extracellular vesicles transport adhesion proteins and promote malignancy in breast cancer cell lines [J]. Nanomedicine (Lond), 2018, 13(20): 2597-2609.

[22] WANG K, ZHU X, MEI D, et al. Caveolin-1 contributes to anoikis resistance in human gastric cancer SGC-7901 cells via regulating Src-dependent EGFR-ITGB1 signaling [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2018, doi: 10.1002/jbt.22202.

[23] 沈克平, 刘威, 胡兵, 等. 四藤方对人胃癌 SGC-7901 细胞抗失巢凋亡的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5(12): 1025-1028.

[24] 肖真真, 邓海霞, 陈更新, 等. 养正散结汤对人胃癌 MKN-45 细胞增殖、凋亡及 ERK 通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(3): 39-44.

[25] 何立丽. 养胃抗癌冲剂对中晚期胃癌预后的影响及诱导细胞凋亡的分子机制[D]. 北京: 中国中医科学院, 2010.

[26] 惠怡然. Bit1 在食管鳞癌细胞耐药中的作用及其机制初探[D]. 郑州: 郑州大学, 2018.

[27] 郑佳露, 闫霞, 沈克平, 等. 藤藜根抗肿瘤作用及机制[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(10): 2562-2564.

- [28] CHOI J H, OH Y H, PARK Y W, et al. Correlation of vascular endothelial growth factor-*D* expression and VEGFR-3-positive vessel density with lymphnode metastas is in gastric carcinoma[J]. *J Korean Med Sc*, 2008, 23 (4):592-597.
- [29] MASSIMILIANO C, SIMONE B, JOACHIM M, et al. Platelet-derived growth factor-*D* enables liver myfibroblasts to promote tumor lymphangiogenesis in cholangiocarcinoma [J]. *J Hepatol*, 2019, 70 (4): 700-709.
- [30] KATO F, WADA N, HAYASHIDA T, et al. Experimental and clinicopathological analysis of HOXB9 in gastric cancer[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17: 3097-3102.
- [31] DAI X, LIU D, LIU M, et al. Anti-metastatic efficacy of traditional Chinese medicine (TCM) ginsenoside conjugated to a VEGFR-3 antibody on human gastric cancer in an orthotopic mouse model [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37 (3): 979.
- [32] 叶民峰, 林方琴, 周秋利, 等. 参麦注射液对晚期胃癌血清 VEGF 和 MMP-3 水平的影响[J]. *浙江临床医学*, 2017, 19 (2): 248-250.
- [33] 曾进浩, 潘华峰, 赵自明, 等. 健脾化痰解毒复方治疗胃癌前病变的临床疗效及对 HIF-1 α 、VEGF 表达的影响[J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(7): 1544-1548.
- [34] 刘晓菲, 李静蔚, 孙庆颖, 等. 阳和化岩汤对 HER-2 高表达型裸鼠荷瘤模型微淋巴管生成及 PI3K/Akt 交互调控通路的影响[J]. *中医杂志*, 2019, 60 (1): 51-56.
- [35] 陈应凯, 蒋迎九. 肿瘤新生淋巴管生成的研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2017, 33(15): 2300-2303.
- [36] 米志宽, 赵菊梅. 抑癌基因甲基化与胃癌关系研究进展[J]. *陕西医学杂志*, 2019, 48(5): 679-681.
- [37] 裘敬平. 抑癌基因 ARHI 对 BGC823 胃癌细胞自噬、侵袭转移的影响及机制研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2018.
- [38] 宋艳琦, 霍永利, 董笑一, 等. 浊毒 1 号方对胃癌前病变大鼠胃黏膜细胞凋亡及 Bcl-2 基因表达的影响[J]. *新中医*, 2019, 51(4): 19-21.
- [39] 钱晓兰, 左云. 八珍颗粒辅助化疗对晚期胃癌细胞免疫指标和 P53 蛋白、IL-6 表达的影响[J]. *现代医学*, 2018, 46(12): 1339-1344.
- [40] ZHANG R, WANG G, ZHANG P F, et al. Sanguinarine inhibits growth and invasion of gastric cancer cells via regulation of the DUSP4/ERK path-way[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(6): 1117.
- [41] 黄丽萍, 陈国忠, 刘锟荣, 等. 基于 TFF3、ERK/NF- κ B 信号通路探讨加味七方胃痛颗粒对人胃癌细胞株 SGC7901 增殖凋亡的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2018, 45(7): 1516-1521.
- [42] 胡志辉. 复方斑蝥胶囊联合 XELOX 方案对胃癌术后血清转移相关指标水平和 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. *中医学报*, 2018, 33(4): 536-540.
- [43] 吴金成. 复方斑蝥胶囊联合化疗治疗老年晚期胃癌疗效观察[J]. *光明中医*, 2015, 30(12): 2642-2643.
- [44] 李兆元, 宁四清, 易铁男, 等. 复方斑蝥胶囊联合化疗及放疗治疗中晚期原发性肝癌的疗效观察[J]. *中华全科医学*, 2013, 11(8): 1250-1251.
- [45] 张公正, 刘素娜, 宋秋岗. 消癌平联合 XELOX 方案对晚期胃癌恶性分子表达的影响[J]. *安徽医学*, 2017, 38(5): 568-571.
- [46] 倪冲, 裴志东, 张稼小, 等. 乌骨藤中白桦酯酸的提取分离及抗肿瘤活性[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(9): 172-175.
- [47] OLUGBAMI J, MICHAEL G, OYERONKE O. *In vitro* free radical scavenging and antioxidant properties of ethanol extract of terminalia glaucescens [J]. *Pharmacognosy Res*, 2015, 7(1): 49-56.
- [48] 李爱峰, 印海林, 蔺梅, 等. 华蟾素片联合 SOX 方案治疗晚期胃癌的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2019, 34(3): 714-718.
- [49] 倪腾洋, 李丹, 王海波, 等. 华蟾素通过调控基质金属蛋白酶抑制人胃腺癌细胞 MGC-803 侵袭与迁移[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(19): 106-111.
- [50] 闫兵杰, 韩娜娜. 复方苦参注射液联合改良 FOLFOX6 化疗方案对晚期胃癌患者血清 T 细胞亚群、CEA 水平及生存质量的影响[J]. *北方药学*, 2019, 16(2): 136-137.
- [51] 靳祎祎, 林久茂. 中医药对肿瘤化疗药物增效减毒作用的研究进展[J]. *福建中医药*, 2019, 50(1): 85-88.
- [52] 温映华, 梁健, 邓鑫, 等. 中医药联合化疗预防胃癌术后复发的 Meta 分析[J]. *湖南中医杂志*, 2016, 32(9): 145-147.
- [53] 许国彩, 赞梅. 参芪扶正注射液联合恩度治疗中晚期胃癌疗效及对患者免疫功能和生活质量的影响[J]. *世界华人消化杂志*, 2015, 23(7): 1130-1135.
- [54] 李英芝, 杜君. 自拟清腹通排汤联合中西医结合护理对胃癌术后胃肠道功能影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2019, 21(5): 204-207.
- [55] 徐薇. 健脾解毒方辅助化疗治疗晚期胃癌的疗效及安全性观察[J]. *光明中医*, 2019, 34(5): 767-769.
- [56] 丁芋友. 健脾益肾汤防治含顺铂化疗所致恶心呕吐的临床研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2014.
- [57] 王瑛, 段和力, 袁鹤立. 胃癌综合治疗的研究进展[J]. *临床合理用药杂志*, 2018, 11(3): 168-169.

[责任编辑 张丰丰]