

中医药膏方治疗结直肠肿瘤的研究进展

钟世彪

(广西中医药大学附属瑞康医院 胃肠外科 广西 南宁 530000)

【摘要】结直肠肿瘤是消化系统常见的恶性肿瘤，发病率在所有肿瘤中排第三位，死亡率排在第二位。在结直肠癌的发生发展过程中，微生物通过产生基因毒性物质、诱导慢性炎症反应、抑制宿主免疫功能等机制，发挥促进结直肠癌发生的作用。因此通过肠道菌群发现新的预防标志物和治疗靶点已成为研究热点。这些研究表明肠道菌群结构的变化在CRC的发生发展预后中起重要作用，这预示着肠道菌群中的特定菌群变化及其代谢产物可以作为结直肠肿瘤的预防性生物标志物，从而指导用于筛查、干预、治疗结直肠癌是未来研究的方向。人体微生物学认为肠道菌群改变是中西医对疾病认识的核心。肠道菌群是连接祖国传统医学和西方医学的纽带之一，也是中西医结合的最佳契合点。本文就中医膏方在结直肠肿瘤治疗中的应用做一综述。

【关键词】 中医药；膏方；结直肠肿瘤

Research progress of Chinese ointment in treating colorectal tumor

Shibiao Zhong

(Gastroenterology Surgery Department, Ruikang Hospital affiliated to Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning, Guangxi, 530000)

[Abstract] Colorectal cancer is a common malignant tumor of digestive system. Colorectal cancer ranks third among all tumors in terms of incidence rate and second in terms of mortality. During the development of colorectal cancer, microorganisms play a role in promoting the development of colorectal cancer by generating genotoxic substances, inducing chronic inflammatory reactions, inhibiting host immune function and other mechanisms. Human microecology believes that the change of intestinal flora is the common core of Chinese and Western medicine in understanding diseases. Intestinal flora is one of the links connecting traditional Chinese medicine and Western medicine, and it is also the best point of integration of Chinese and Western medicine. This article reviews the application of ointment in the treatment of colorectal cancer.

[Key words] Traditional Chinese medicine; Ointment; Colorectal cancer

1 前沿

在世界范围内，结直肠肿瘤是消化系统常见的恶性肿瘤，发病率在所有肿瘤中排第三位，死亡率排在第二位^[1]。大量研究报道了微生物与消化系统疾病之间关系密切^[2,3]。随着近年来微生物组学技术以及生物信息分析方法的发展，结直肠癌与正常人群之间肠道菌群多样性和丰度的差异也被广泛报道^[4,5]；在结直肠癌的发生发展过程中，微生物通过产生基因毒性物质、诱导慢性炎症反应、抑制宿主免疫功能等机制，发挥促进结直肠癌发生的作用^[6]；利用结直肠肿瘤患者与健康人群肠道菌群的差异，建立了结直肠肿瘤的早期筛查、诊断模型^[7]；肠道微生物不仅能够参与结直肠癌的发生发展，还能够影响结直肠癌的治疗效果^[8,9]。因此通过肠道菌群发现新的预防标志物和治疗靶点已成为研究热点。这些研究表明肠道菌群结构的变化在CRC的发生发展预后中起重要作用，这预示着肠道菌群中的特定菌群变化及其代谢产物可以作为结直

肠肿瘤的预防性生物标志物，从而指导用于筛查、干预、治疗结直肠癌是未来研究的方向。

人体肠道微环境中生存着病毒、细菌、真菌等种类繁多且数量庞大的微生物群，其中约有10万亿个细菌定植在肠道，其所占比例最高，共同构成肠道菌群，这些数量庞大的微生物群由细菌、病毒、真菌等共同构成，肠道菌群主要包括拟杆菌门、厚壁菌门、放线菌门、梭杆菌门和变形菌门等。这些细菌大致可分为共生菌、中间菌和致病菌。根据肠道菌群的数量，又将其分为优势和次要菌群，优势菌群包括拟杆菌属、双歧杆菌属和梭菌属等；次要菌群包括链球菌和大肠杆菌等。肠道内菌群以一定比例组合，既相互制约又相互依存，在质与量上保持动态平衡，共同维持人体微生物生态系统的稳定。当机会致病菌异常富集或致病菌异常入侵时可引起菌群失调，肠道菌群失调与人体自身免疫性疾病^[10]、代谢性疾病^[11]甚至认知障碍性疾病^[12]等有关。此外，某些病毒可影响肠道菌群的稳

态进而促进 CRC 的发生发展, 因此, 对 CRC 肠道微生物的检测不因局限于细菌, 还应扩展到真菌或病毒等更广泛的微生物群体。

2 肠道菌群是目前中西医结合的最佳契合点

肠道菌群对宿主的影响主要为以下几点:

(1) 增强肠黏膜屏障功能: 共生菌可促进肠黏膜相关淋巴组织发育成熟、产生免疫应答, 从而抵抗或抑杀菌; (2) 参与物质代谢: 参与蛋白质和膳食纤维等物质代谢, 为宿主提供必需氨基酸和能量; 此外, 还可以提供必须的酶参与维生素的合成; (3) 菌群“脑-肠”轴理论: 肠道菌群可通过各种信号通路(如神经信号通路、5-羟色胺和色氨酸代能通路等)或代谢产物影响胃肠道或大脑功; (4) 抗肿瘤作用: 特异性肠道共生菌及其代谢产物可通过调控调节性 T 细胞的数量和功能起到抑制肿瘤的效同时还可提高抗肿瘤药物的疗效。医学中人体微生态学说的提出和不断进步, 打破了过去传统西方医学理论, 同时为中医中药发挥作用的机制提供了新的理论依据: 认为肠道菌群改变是中西医对疾病认识的共同核心, 故人体微生态, 即肠道菌群, 是连接祖国传统医学和西方医学的纽带之一, 是目前中西医结合的最佳契合点。中药经口服后, 肠道菌群能将其中的有效成分代谢转化成机体可吸分, 同时这些有效成分能通过改善菌群结构和维持菌群平衡, 调节机体免疫功能、降低炎症反应和增强肠道屏障功能, 从而提高机体的抗病能力^[13]。目前, 研究方向主要在于应用中药方中有效成分、中药药对和中药复方防治 CRC, 其与肠道菌群相关^[14, 15, 16]。中药与肠道微生物之间的关系十分微妙。一方面, 中药可以直接通过调节肠道微生物的结构组成及功能来影响疾病的发生发展。另一方面, 肠道微生物具有强大的代谢活性, 肠道微生物产生的各种酶可以激活药物, 所以肠道微生物是中药代谢的主要场所, 中药中的有效化学成分通过某些菌株作为载体或者与某些菌株相互作用进行发酵, 最后以小分子的化学物质形式产生作用从而达到治疗效果。吴秀^[17]等发现四君子汤能够提高结直肠癌患者肠道乳酸杆菌、双歧杆菌等丰富度(四君子汤多糖对脾虚小鼠)。陈彬^[18]等发现给予健脾解毒方千后患者肠道菌群中的乳酸杆菌、双歧杆菌数量显著升高, 健脾解毒方可能通过调节肠道菌群失调改善晚期结直肠癌患者脾气亏虚症状。目前研究人员主要应用动物实验探讨中药复方通过调节肠道菌群发挥治疗 CRC 的作用, 中药在机体中如何发挥作用的机

制仍然不清楚, 但是中药发挥作用的途径并不是单一的, 可能是通过中药-肠道微生物-宿主这一途径来实现的。中药可能通过直接或间接作用于肠道微生物来起到治疗疾病的目的。

中药单体研究显示了其对肠道菌群结构的调节作用, 进而通过肠道菌群影响肠道屏障作用、改善炎症环境, 抑制肿瘤相关的信号通路影响腺瘤的发生发展, 干预肠道菌群影响 CRA 形成, 其作用有以下几个方面: ①影响肠道菌群分布: 如山药多糖可增加枯草芽孢杆菌、嗜乳杆菌, 抑制梭状芽胞杆菌、沙门氏菌, 促进短链脂肪酸产生, 可提升乳酸杆菌和双歧杆菌数量, 降低肠杆菌与肠球菌, 亦防止有害菌群繁殖; ②调节炎症因子: 灵芝菌丝体提取物可改善肠道菌群构成, 降低高脂肪饮食小鼠体重、抗炎及抗胰岛素抵抗, 完善肠道屏障功能, 降低 CRA 形成的危险因素; ③调节信号通路: 小檗碱促进乙酸的产生则有助于丁酸盐的产生, 进而抑制 Wnt 信号通路防止腺瘤形成。因此对中药单体的研究有助于探究中药影响肠道菌群及 CRA 形成的具体机制。而研究显示中药复方也可通过调节肠道菌群抑制 CRA 形成。通过这些菌群可减少肠上皮损害, 降低葡萄糖生成, 减少腺瘤形成的危险因素, 防止并发症形成: 如参苓白术散恢复低含量的乳酸杆菌和双歧杆菌的肠道菌群分布, 促进益生菌生长, 同时抑制致炎因子和趋化因子; 补中益气汤能使肠球菌、双歧杆菌、乳酸杆菌等增多; 薏苡败酱附子散可提升双歧杆菌和乳酸菌及数量, 降低肠道炎症反应。中药复方对肠道菌群影响的研究有助于探寻降低 CRA 复发率提供新思路。

中医药治疗结直肠癌历史悠久, 经历了几千年的临床实践, 以中医辩证论治为主要指导方法, 在癌前病变、减轻放化疗毒副作用、抗转移复发以及提高晚期结直肠癌患者生存质量, 延长生存期方面发挥着重要作用。目前中医药现已成为结直肠癌综合治疗的重要组成部分, 并且在应对当代社会医学问题中发挥着独特的优势和作用。尽管如此, 中医药与现代生物科学技术的融合仍在存在着一些挑战, 所以我们迫切需要将传统中医学理论与现代高新生物技术理论相结合, 通过生物信息学、现代微生物学、表观遗传学等方法和技术, 解读传统中医学, 构建“中医药理论”与“生物-心理-社会”的现代新医学模式。

随着各种宏基因组学技术、高通量测序技术和分子生物学技术迅猛发展, 国内外学者深入研究了中药

通过调节肠道菌群治疗其他疾病的作用机制。为进一步研究采用中医膏方治疗结直肠癌术后化疗患者肠道微生物组特征及差异,进而拓展到挖掘中医药膏方治疗结直肠癌的价值和前景借助多种现代科学技术手段,CRC患者或动物模型肠道中变化的微生物及与微生物相关的代谢物、炎症因子和激素等进行定量分析,深入挖掘肠道菌群与宿主之间的共代谢谱,以揭示引CRC的肠道微生物及与肠道菌群密切相关的代谢物,为进一步阐释中药通过肠道菌群治CRC的作用机制提供理论基础。

3 结论

因此立足通过从基因、微生物、临床等方面最大限度深入研究,探讨应用中医药膏方治疗结直肠癌患者前后肠道菌群的改变与患者化疗副作用和预后的相关性;探讨中医药膏方在结直肠癌治疗中的价值和前景;提高广西居民自我防治意识和提供加强疾病预防、保健和治疗措施客观科学依据;也为研究消化道其他肿瘤提供经验借鉴。

参考文献:

[1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1):7-30. doi:10.3322/caac.21590

[3] 王赫, 史新龙, 李晶晶, 等. 肠道菌群与结直肠癌关系的研究进展. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(10):1261-1269

[4] 李科, 谭诗生. 中药调节肠道菌群改善肿瘤恶液质作用的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(09):1690-1694

[5] 傅佳琦, 余志红. 粪便微生物移植在恶性肿瘤治疗中的应用与前景 [J]. *浙江医学*, 2022, 44(04):432-435

[6] 尹凤婷, 周小航, 闫广利, 王喜军. 基于肠道菌群探讨中药改善大肠癌的研究进展 [J]. *广东药科大学学报*, 2022, 38(02):138-145. DOI:10.16809/j.cnki.2096-3653.2021112802

[7] 宋德心, 王伟东, 高瑞祺, 卫江鹏, 李晓华, 王士祺, 余鹏飞. 肠道菌群在结直肠癌发生发展和诊断治疗中的作用研究进展 [J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(04):527-536

[8] 陈阳凤. 结直肠癌肠道菌群变化、临床特征及随访分析研究 [D]. 吉首大学, 2021. DOI:10.27750/d.cnki.gjdsdx.2021.000316

[9] 李培培, 曹昉, 王海存, 兑伟华. 补中益气汤联

合 FOLFIRI 方案化疗对结直肠癌患者免疫功能及炎症反应的影响 [J]. *临床荟萃*, 2021, 36(08):730-734

[10] 邓兴明. 结直肠癌化疗及术后的肠道菌群改变研究 [D]. 北京大学医学部, 2021. DOI: 10.44277/d.cnki.gbdyx.2021.000102

[11] 郭哲宇, 诸葛丽. 中医药干预结直肠癌相关肠道菌群的研究进展 [J]. *中华中医药志*, 2021, 36(06):3462-3467

[12] 宋德心, 王伟东, 高瑞祺, 卫江鹏, 李晓华, 王士祺, 余鹏飞. 肠道菌群在结直肠癌发生发展和诊断治疗中的作用研究进展 [J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(04):527-536

[13] Zhong X, Harrington JM, Millar SR, et al. Gut Microbiota Associations with Metabolic Health and Obesity Status in Older Adults [J]. *Nutrients*, 2020, 12(8):2364. doi:10.3390/nu12082364

[14] 邱江北, 金相任, 刘洋, 魏云巍. 肠道菌群对结肠癌术后短期预后和长期预后的影响 [J]. *国际外科学杂志*, 2021, 48(05):351-355

[15] 丁凤玫, 邢海涛, 赵菁莉. 中医药调整肠道微生物生态的研究进展 [J]. *中医药学报*, 2022, 50(04):7985. DOI:10.19664/j.cnki.1002-2392.220090

[16] 张海忠, 李群. 中药扶正复元方配合肠内营养对食管癌术后患者营养状况和生活质量的改善效果观察 [J]. *中国中医药科技*, 2022, 29(03):499-500

[17] 闫蕴孜. 基于不同临床分期的结直肠癌脾气虚特征与肠道菌群相关性研究 [D]. 北京中医药大学, 2021. DOI:10.26973/d.cnki.gbjzu.2021.000182

[18] 吴秀, 周联, 罗霞, 邓向亮, 温如燕, 吴俊威. 四君子汤多糖对脾虚小鼠肠道菌群及免疫功能的影响 [J]. *中药药理与床*, 2014, 30(02):12-14. DOI:10.13412/j.cnki.zyy.2014.02.005

[19] 陈彬, 梁芳, 袁旭, 万光升, 于宏杰, 谢曼丽. 健脾解毒方加减对脾气亏虚证晚期结直肠癌化疗患者肠道菌群及免疫功能的影响 [J]. *中医杂志*, 2020, 61(05):423-427. DOI:10.13288/j.11-2166/r.2020.05.013

基金项目:

1. 广西壮族自治区中医药管理局计划课题 (GXZYA20220115);
2. 广西壮族自治区健康委员会计划课题 (Z-A20220924);
3. 崇左重点研发计划 (崇科 FA2018021)