

中西医结合治疗转移性结直肠癌的研究进展

贺治潮

黑龙江省中医药科学院 重庆 150036

摘要:近年来转移性结直肠癌(mCRC)的发病率和病死率逐年上升。目前单纯西医治疗并未明显改善mCRC患者生存预后,亟待更优质治疗方案。中西医结合治疗mCRC的积极效果已经逐渐显现。本文通过中医药治疗mCRC的基础研究和中西医结合综合治疗两大方面进展作一综述,以期为mCRC的治疗提供有益的借鉴。

关键词:转移性结直肠癌;中西医结合;研究进展

Research Progress of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer

Zhichao He

Heilongjiang Academy of Chinese Medicine Sciences, Chongqing 150036

Abstract: In recent years, the incidence and mortality rates of metastatic colorectal cancer (mCRC) have been increasing annually. Currently, sole western medicine treatment has not significantly improved the survival prognosis of mCRC patients, highlighting an urgent need for more effective treatment strategies. The positive effects of integrated traditional Chinese medicine (TCM) and western medicine in mCRC treatment have gradually emerged. This paper reviews advances in two key areas: basic research on TCM therapies for mCRC and comprehensive integrated TCM-western medicine approaches, aiming to provide valuable insights for improving mCRC treatment strategies.

Keywords: Metastatic colorectal cancer, Integration of Chinese and Western medicine, Research progress

引言:

结直肠癌(colorectal cancer,CRC)是最常见的消化道恶性肿瘤之一,其发病率及病死率呈逐年上升趋势^[1]。转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer,mCRC)常累及肝脏、肺部和其他器官,患者5年生存率较低,据研究表明约有25%的患者初发即被确诊为转移性结直肠癌,另外有25%的患者在确诊后发生转移,约占全部结直肠癌患者总数的50%左右^[2]。

目前,西医对mCRC主要治疗手段包括手术、化疗、靶向治疗和免疫治疗等,提高了患者生存率,但处理术后及放化疗不良反应仍然是癌症治疗需要解决的重点问题。随着中医治疗在延长mCRC患者生存期,减少术后和放化疗不良反应等方面日益取得成效,中西医结合治疗在恶性肿瘤治疗中体现出良好的应用优势。

1 中西医对mCRC的认识

1.1 西医对mCRC的认识

mCRC的发生是一个多步骤、多基因突变和缺失的累加过程,由遗传因素与环境因素共同驱动。有研究表明,TP53、KRAS、NRAS和BRAF等关键基因的突变所致的遗传异常在mCRC的发展过程中起到了重要作用。此外肿瘤微环境(tumor microenvironment,TME)、上皮-间质转化(Epithelial-Mesenchymal Transition,EMT)、转移起始细胞(Metastasis-Initiating Cells

,MICs)同样在mCRC的发生发展中扮演着不可或缺的角色。

1.2 中医对mCRC的认识

在中医古籍中未见对“结直肠癌”和“肝转移”病名记载,但根据解剖位置,中医古籍如《内经》《外科大成·论痔论》《诸病源候论》将其归属于“肠覃”“锁肛痔”“脏毒”“癥瘕”“积聚”等范畴,并将转移列为“传舍”和“经络流注”范畴。认为mCRC的发病多为素体虚弱,情志失调、饮食不节和外感寒湿瘀毒内蕴,

久积而成癌所致。现代医家对 mCRC 的认识各有建树，如周仲瑛创立“癌毒”学说，指出多种病理特性是肿瘤的核心病因。占阳等基于“少阳理论”，阐释了 CRC 转移中的气机调控机制，与现代生物化学研究相互衔接。李巧将“种子土壤学说”与脾土理论相结合，借助外泌体研究，揭示了“脾为之使”在肿瘤转移中的调控作用^[3]。

2 中医治疗结直肠癌肝转移的基础研究

2.1 中药单体在 mCRC 治疗中的作用

中药单体因化学结构明确、作用机制相对单一，在 mCRC 治疗中具有独特优势。例如，葫芦素 E 可破坏结肠癌 Caco-2 细胞骨架，通过 STAT3、MAPK 信号通路抑制肿瘤转移，对大肠癌具有增敏作用，并对多种肿瘤细胞显示出较强的抗肿瘤活性。大黄酚能激活 AMPK/mTOR 信号通路，呈剂量依赖性调节 E-cadherin 等蛋白表达，抑制 SW480 细胞上皮-间质转化（EMT）及 CRC 荷瘤小鼠转移瘤生长。虫草素可降低 Vimentin 等 EMT 相关蛋白的表达，抑制肿瘤细胞 EMT 过程，进而抑制其侵袭与迁移能力^[4]。

2.2 中药复方在 mCRC 治疗中的作用

中药复方凭借多成分、多靶点特性在 mCRC 治疗中发挥重要作用。李伟良等建立人结肠癌裸鼠肝转移模型，探究其抗转移机制，发现健脾化痰方通过抑制肿瘤微环境中的 CAFs 及 AMs，下调 HIF-1 α 、VEGF 蛋白表达来抑制肝转移瘤的发展^[5]。传统方剂乌梅丸由乌梅、细辛、干姜等组成，陈念芝等发现乌梅丸具有促进 M1 型巨噬细胞极化，从而延长转移模型鼠生存期的作用^[6]。此外，抗癌防移片可通过抑制 p65、STAT3 蛋白表达及血清 TNF- α 浓度，改善组织炎症环境以抑制结直肠癌肝转移^[7]。

3 中西医结合综合治疗

3.1 中医药联合化疗治疗 mCRC

大量中医临床研究表明^[3]在 mCRC 治疗中结合中医

药可提升患者机体素质、减轻放化疗不良反应、改善临床症状并延长生存周期。复方斑蝥胶囊作为中药制剂，具有破血消瘀、攻毒蚀疮之效。其联合卡培他滨治疗晚期结直肠癌的研究^[8]显示，联合治疗能提高客观缓解率、降低毒副反应，机制可能与抑制 P65、STAT3、TNF- α 蛋白表达及改善组织炎症状态相关。此外，西黄胶囊联合培美曲塞可提升疾病控制率、降低肿瘤标志物^[9]；生脉注射液联合化疗可逆转耐药、明显提高患者生存率^[10]。中医经典复方在化疗治疗中找到了新的诠释，最大程度的延长了患者生存期。

3.2 中医药联合靶向治疗 mCRC

近年来靶向治疗研究的逐步开展，目前靶向治疗联合中医药治疗的临床研究也取得了良好的疗效，例如益气温阳颗粒联合贝伐珠单抗可通过抑制 VEGF/VEGFR-2 通路减少肿瘤新生血管生成^[11]；此外，华蟾素胶囊联合贝伐珠单抗^[12]治疗晚期结直肠癌可有效提高患者生存质量及临床疗效，不良反应发生率低，提示中药既可增效又可减毒。但中医药联合靶向治疗的远期疗效和安全性有待进一步观察和验证。未来的研究应该重点于如何优化联合治疗方案提高患者生存率和生活质量上。

3.3 中医药联合免疫治疗 mCRC

免疫治疗因其疗效显著、总体毒副反应发生率相对较低，为肿瘤的临床治疗带来了新的希望。肿瘤微环境^[13]指肿瘤细胞周围的血管、免疫细胞、成纤维细胞、骨髓源性炎症细胞、信号分子及细胞外基质等，其在恶性肿瘤发生发展中至关重要，中医药联合免疫治疗聚焦肿瘤微环境调节，主要通过增强机体免疫功能发挥作用。如研究表明，扶正固本类中药及其活性成分^[19]可诱导结直肠癌细胞凋亡及自噬，进而抑制肿瘤生长并改善免疫微环境。但目前有明确可靠结论的研究不多，仍需更多高质量的基础及临床试验来验证其疗效和安全性。

小结与展望：

晚期结直肠癌的高转移率及病死率是医师面临的重大挑战，初始可切除或可转化患者适宜手术，但多数患者确诊时已错过手术时机。化疗、靶向治疗和免疫治

疗虽然是治疗 mCRC 的基石，但时有患者因不耐受其毒副作用严重而中断治疗。中医药治疗为 mCRC 治疗增添手段，通过多环节、多靶点的作用抑制 mCRC 细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡，中西医结合治疗能在一定

程度上改善患者的临床症状,延长生存期,提高生活质量。但当前中医药抗癌机制研究并不深入、数据也不全面,为推动中西医结合治疗CRC的发展进程,仍然需要进行高质量的基础研究和多中心的大样本临床研究,为mCRC的治疗提供更多可靠的数据支持。整体而言,中医药治疗mCRC前景广阔,相信随着研究的规范化和精细化,中医药将为mCRC患者带来更多福祉。

参考文献:

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2024.

[2] H. L. B, Deborah S. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review *JAMA*, 2021.

[3] 宋鹏杰, 邓海燕, 卢国雯. 中西医诊治结直肠癌肝转移的研究进展 *J. 癌症进展*, 2023, 21(22): 2440-2446.

[4] 林浩, 代伟宏, 刘昌江, 等. 中药单体活性成分抗结直肠癌的研究进展 *J. 天然产物研究与开发*, 2023, 35(09): 1637-1649. DOI: 10.16333/j.1001-6880.2023.9.017.

[5] 李伟良. 健脾化痰方干预结直肠癌肝转移的临床疗效评价及抗转移作用机制研究 *D. 南京中医药大学*, 2020. DOI: 10.27253/d.cnki.gnjzu.2020.000358.

[6] 周尔文, 张国俊, 魏连海, 等. 乌梅丸对小鼠巨噬细胞吞噬功能等项实验的观察与分析 *J. 中国实验方*

剂学杂志, 1999, 5(3): 1.

[7] 郭忠聪, 杨宇婷, 王智贤, 等. 抗癌防移片对结直肠癌肝转移 BALB/c 小鼠 P65、STAT3、TNF- α 因子的影响 *J. 湖南中医药大学学报*, 2022, 42(11): 1823-1829.

[8] 陆坤, 朱青, 朱莹, 等. 复方斑蝥胶囊联合卡培他滨治疗晚期结直肠癌的临床研究 *J. 现代药物与临床*, 2017, 32(10): 1985-1988.

[9] 李荣霖, 胡均. 西黄胶囊联合培美曲塞治疗晚期结肠癌的临床研究 *J. 现代药物与临床*, 2019, 34(09): 2790-2793.

[10] 陈新超. 生脉注射液结合姑息化疗治疗耐药性晚期结肠癌临床分析 *J. 中国现代药物应用*, 2020, 14(10): 93-95. DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2020.10.043.

[11] 刘伟, 梁绵杰, 姜可园, 等. 益气温阳颗粒联合贝伐珠单抗调控 Lewis 荷瘤小鼠肿瘤血管生成的实验研究 *J. 环球中医药*, 2022, 15(07): 1151-1157.

[12] 闫凌. 华蟾素胶囊联合贝伐珠单抗治疗晚期结直肠癌的临床研究 *J. 现代药物与临床*, 2018, 33(01): 119-123.

[13] 何伟, 胡勇, 佟雅婧. 肿瘤免疫抑制及炎症微环境的中医病机 *J. 现代中医药*, 2022, 42(06): 1-5. DOI: 10.13424/j.cnki.mtcm.2022.06.001.

作者简介: 贺治潮, 男, 汉族, 重庆九龙坡人, 硕士研究生在读, 黑龙江省中医药科学院, 研究方向: 消化系统疾病, 肿瘤疾病。