

半夏泻心汤防治GC作用机制研究进展

张艳美¹, 魏晶晶¹, 朱中博¹, 刘森雨², 杨帆^{1,3}, 刘喜平^{1*}, 李沛清¹

(1. 甘肃中医药大学 甘肃省中药新产品创制工程实验室, 甘肃省中医方药挖掘与创新转化重点实验室, 兰州 730000; 2. 海南医学院 第一临床学院, 海口 571199; 3. 海南医学院 中医学院, 海口 571199)

[摘要] 胃癌(GC)是常见的恶性肿瘤之一,我国GC的发病率和死亡率居世界首位。目前,GC的发病机制尚未完全阐明。虽然手术、放化疗、靶向治疗及免疫治疗等在GC的治疗中获得较好的疗效,但仍会出现并发症多、敏感性降低、不良反应大等问题。半夏泻心汤源自《伤寒杂病论》,临床应用2 000余年,具有寒热平调、散结除痞之效,为后世治疗消化道疾病的经典名方。经临床观察和实验研究,发现半夏泻心汤及其中单味药在防治GC方面具有较好的效果。中药因具有多成分、多靶点的特点,可以通过多种作用机制治疗GC。因此,需要从分子生物学、网络药理学等层面进行系统深入的研究,全面揭示半夏泻心汤防治GC的作用机制。目前半夏泻心汤治疗GC的作用机制主要集中于诱导GC细胞凋亡,抑制GC细胞的增殖、迁移、侵袭,保护腹膜间皮细胞,阻抑GC细胞腹膜转移,调节GC微环境,抑制骨髓间充质干细胞(BMSCs)的恶性转化等。本课题组致力于半夏泻心汤防治GC的研究,旨在全面地揭示半夏泻心汤防治GC的作用机制及其药效物质基础,为半夏泻心汤的进一步临床应用提供重要科学依据。该文通过检索中国知网(CNKI)、PubMed、万方(Wanfang Data)、维普(VIP)等数据库,从方证基础、物质基础、网络药理学、临床与实验研究等方面对半夏泻心汤治疗GC进行归纳与梳理,为进一步研究半夏泻心汤的药理作用并将其应用于临床GC的治疗提供参考依据。

[关键词] 半夏泻心汤; 胃癌; 物质基础; 作用机制; 研究进展

[中图分类号] R2-0;R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)10-0065-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20230830 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20230217.1616.004.html>

[网络出版日期] 2023-02-20 13:16:20

Mechanism of Banxia Xiexintang in Prevention and Treatment of Gastric Cancer: A Review

ZHANG Yanmei¹, WEI Jingjing¹, ZHU Zhongbo¹, LIU Senyu², YANG Fan^{1,3}, LIU Xiping^{1*}, LI Peiqing¹

(1. Gansu Engineering Laboratory for New Products of Traditional Chinese Medicine (TCM), Gansu Key Laboratory of TCM Excavation and Innovative Transformation, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. The First Clinical Collage, Hainan Medical University, Haikou 571199, China; 3. College of TCM, Hainan Medical University, Haikou 571199, China)

[Abstract] Gastric cancer (GC) is one of the common malignant tumors, and the incidence and mortality of GC in China rank first in the world. At present, the pathogenesis of GC has not been fully clarified. Although surgery, radiotherapy, chemotherapy, targeted therapy, and immunotherapy have achieved good results in the treatment of GC, there are still many complications, decreased sensitivity, and severe side effects. Banxia Xiexintang, derived from *Treatise on Cold Damage and Miscellaneous Diseases* (《伤寒杂病论》), has been clinically used for more than 2000 years with the effects of combining cold and warm drugs, dissipating mass, and relieving stuffiness, and is a classic prescription for treating digestive tract diseases in later generations. Through clinical observation and experimental research, it is found that Banxia Xiexintang and its single drugs

[收稿日期] 2022-11-16

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81260525, 81860813, 81860782, 82260895)

[第一作者] 张艳美,在读硕士,从事方剂的临床应用及作用机制研究, E-mail: zymzcf@163.com

[通信作者] *刘喜平,博士,教授,从事方剂的临床应用及作用机制研究, E-mail: lxp-257@163.com

have good effect in preventing and treating GC. Chinese medicine has multi-component and multi-target characteristics and can treat GC through various mechanisms. Therefore, it is necessary to carry out systematic and in-depth research from the aspects of molecular biology and network pharmacology, and comprehensively reveal the mechanism of Banxia Xiexintang in preventing and treating GC. At present, the mechanism of Banxia Xiexintang in treating GC mainly focuses on inducing apoptosis of GC cells, inhibiting proliferation, migration, and invasion of GC cells, protecting peritoneal mesothelial cells, inhibiting peritoneal metastasis of GC cells, regulating GC microenvironment, and inhibiting the malignant transformation of bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs). This research group is committed to the prevention and treatment of GC with Banxia Xiexintang, aiming to comprehensively reveal the mechanism of action and the pharmacodynamic material basis of Banxia Xiexintang in the prevention and treatment of GC, and provide an important scientific basis for further clinical application of Banxia Xiexintang. After searching CNKI, PubMed, Wanfang Data, VIP, and other databases, this paper summarized Banxia Xiexintang in the treatment of GC from the aspects of prescription basis, material basis, network pharmacology, clinical and experimental studies, etc., so as to provide references for further research on pharmacological effect of Banxia Xiexintang and its application in the clinical treatment of GC.

[Keywords] Banxia Xiexintang; gastric cancer; material basis; mechanism; research progress

胃癌(GC)是世界上最常见的癌症之一,据2020年世界卫生组织(WHO)数据显示,我国GC发病率和死亡率居世界首位,分别占全球发病和死亡的44.0%和48.6%^[1],严重危害我国人民的生命健康,给国家带来沉重的经济负担。我国GC发病率和死亡率如此之高,主要是由于饮食习惯导致的高幽门螺旋杆菌感染和早期诊出率较低所致^[2]。美国国立综合癌症网^[3]2022年发布了最新指南,提出多学科参与、多种治疗方式共存的治疗策略,包括手术、围术期化疗、放射治疗、靶向和免疫治疗等多种手段,但也存在术后复发和转移、不良反应大、药物敏感性降低等问题^[4-5]。在中医理论的指导下,近几年研究发现一些经典名方、临床经验方或从中草药中分离出的化学成分已被证明在防治GC方面具有显著优势^[6]。作为《伤寒杂病论》经典名方之一的半夏泻心汤,在治疗内科消化方面疗效显著,常用于治疗寒热互结引起的痞证^[7]。国内外目前已展开系列的临床和实验研究,发现半夏泻心汤在增强抗GC效果,减轻化疗不良反应,抑制多药耐药等方面发挥着重要作用。此外,借助液相色谱-质谱联用(LC-MS)等技术方法对其物质基础进行了探索,并通过网络药理学结合分子虚拟对接研究了药物的靶点和作用机制,开展了一定研究。本文通过检索中国知网(CNKI)、PubMed、万方(Wanfang Data)、维普(VIP)等数据库,对半夏泻心汤治疗GC的物质基础及临床与实验研究展开论述,以期对半夏泻心汤后续深入的实验研究和进一步的临床运用及推广

提供参考。

1 半夏泻心汤防治GC的方证及物质基础

1.1 方证基础 半夏泻心汤是主治寒热错杂痞证之经方,其见于《伤寒论》第149条:“但满而不痛者,此为痞,柴胡不中与之,宜半夏泻心汤”。又见于《金匮要略》:“呕而肠鸣,心下痞者,半夏泻心汤主之”。其方证是少阳病误下损伤太阴之阳而致,原系小柴胡汤证当以和解,但医行误下,克伐胃气,胃气受损,少阳邪热乘虚内陷,壅遏中州,出现心下痞闷,呕吐,肠鸣下利等寒热错杂的诸证。故原方是辛开苦降以豁畅半表半里的经典名方,主虚实并见、寒热错杂之痞证,临床多用治消化道相关病证,故也常用于肿瘤病并发症及放疗后的不良反应。

GC属于中医学“噎膈”“反胃”“伏梁”“癥积”等范畴^[8]。GC之始生,乃脾阳不振,寒湿痰浊,凝滞胃腑,痞塞中焦而成,故《黄帝内经·灵枢·百病始生》谓“积之始生,得寒乃生,厥乃成积也”。GC已发,中气更虚,寒湿痰浊,愈发凝结,郁久化热,或施以放疗之“火热邪毒”,终使寒热搏结,发为癌毒,遂流窜留着他处,痞塞气机,《黄帝内经·灵枢·刺节真邪》谓“虚邪之入于身也深,寒与热相搏,久留而内着”。可见,脾胃升降失调是GC核心病机,寒热搏结是其病理演化特征。究其治法,唯当斡旋中焦,升降脾胃、调和寒热。同时,GC多见于腹膜、肝脏转移^[9],《黄帝内经·灵枢·百病始生》谓:“留而不去,传舍于胃肠之外,募原之间,留著于脉,稽留而不去,息而成积”,而半夏泻心汤方证对应可见此类

病位病证。对于GC放化疗及术后恢复阶段出现的各类不良反应,如以呕吐、腹泻为主的胃肠道反应,施治以半夏泻心汤亦可有效缓解。方中以辛温微苦之半夏为君药,散结除痞,和胃降逆。臣以辛热之干姜温中散寒,与半夏配伍辛开升脾,以苦寒之黄连、黄芩清解癌毒,与半夏配伍苦降和胃。君臣相伍,辛开苦降,恢复脾胃升降,又能平调寒热。然已病中虚,故佐以甘温之人参、大枣健脾补虚,使脾胃升降有力。甘草为使,调和诸药,又助人参、大枣健脾补虚。全方以辛温与苦寒为主配伍,一辛一苦,一开一降,一热一寒,相反相成,兼顾虚实。俾降中寓开,开中寓降,使脾胃升降有序,气机调畅,寒祛热清,结散痞除,癌毒自无留着,切合GC发生发展的中医核心病机及病理演化特征^[10]。

1.2 物质基础 对测定半夏泻心汤复方化学成分文献进行整合,通过多种检测技术从半夏泻心汤分离鉴定出的化学成分主要为黄酮类、皂苷类和生物碱类,此外还有酚酸类、脂肪酸类、醇类、内酯等其他成分^[11-13]。现代药理研究证实,半夏泻心汤抗GC作用有效成分具体可以归纳为半夏(β -谷甾醇、豆甾醇),干姜(6-姜烯酚),黄连(小檗碱、巴马汀、黄连碱),黄芩(黄芩苷、汉黄芩苷、汉黄芩素),人参(人参皂苷Rg₃、人参多糖),大枣(芦丁),甘草(甘草酸、甘草苷)。

王娟等^[14]研究发现, β -谷甾醇具有促进共刺激细胞增殖,增强对GCSGC7901细胞的杀伤作用。另一项研究显示,豆甾醇能抑制GC细胞迁移,并以剂量依赖的方式诱导G₂/M细胞周期阻滞^[15]。相关研究证实, β -谷甾醇与甘草酸均能抑制GC细胞增殖并促进其凋亡^[16-17]。盐酸小檗碱和芦丁均通过诱导GCSGC7901细胞发生自噬与凋亡达到抑制GC的作用^[18-19]。还有研究发现,小檗碱在低浓度下对正常胃上皮细胞无影响,但可通过促进细胞凋亡蛋白的表达诱导细胞凋亡^[20]。研究表明,6-姜烯酚和甘草苷均通促进凋亡蛋白表达,诱导GC细胞凋亡,此外,甘草苷还促进自噬蛋白的表达,诱导细胞自噬^[21-22]。人参多糖通过调节凋亡相关蛋白表达,促进GCHGC-27细胞凋亡^[23]。傅敏^[24]研究发现,黄连-干姜药对醇提取物根碱、黄连碱、巴马汀、小檗碱等成分共同发挥了抑制GC细胞增殖的作用。黄连碱可以抑制ACC-201和NCI-N87细胞的增殖,增强顺铂诱导的凋亡敏感性^[25]。研究发现,黄芩中的有效成分黄芩苷与大黄素联合用药后能明显抑制GCSGC7901细胞的增殖^[26]。汉黄芩苷通过诱导

活性氧(ROS)积累、线粒体功能障碍和内质网应激来发挥其对GC细胞的抗肿瘤作用^[27]。汉黄芩素增加了GCMGC-803细胞对五氟尿嘧啶(5-FU)诱导的凋亡敏感性^[28]。通过体外细胞实验发现,人参皂苷Rg₃通过抑制SGC7901细胞的侵袭、迁移及血管生成拟态的形成发挥抗癌作用^[29]。可见,从半夏泻心汤中分离的化学成分主要通过诱导细胞周期阻滞、抑制细胞增殖、侵袭和迁移、促进细胞凋亡和自噬等途径发挥抗GC作用,不同成分可作用于同一机制,一种成分也可通过多种机制发挥作用,体现了中药通过多成分、多靶点发挥作用的优点。半夏泻心汤抗GC有效成分总结见增强出版附加材料。

2 半夏泻心汤防治GC的临床研究

2.1 防治GC前病变(PLGC) PLGC表现为肠上皮化生及异型增生,主要伴存于慢性萎缩性胃炎,幽门螺杆菌感染消化性溃疡也属GC前病变的范畴。李晶洁等^[30]临床研究发现,半夏泻心汤联合西药治疗有助于逆转PLGC,对痞满不适等消化道症状的改善作用明显,安全性高。另一项研究证实,半夏泻心汤可通过增加胃黏膜血供,促进局部微循环而改善胃黏膜病变,降低癌变率^[31]。李慧臻教授根据多年的经验,将PLGC的病机归纳为脾胃虚弱,阴阳不和,中焦气机不利,与半夏泻心汤方证相应,临床运用效果显著^[32]。半夏泻心汤可抑制多发性肿瘤抑制因子1(MTS1)、张力蛋白同源物基因(PTEM)甲基化,延缓胃黏膜异型增生向癌变进展^[33]。众多临床研究表明,以半夏泻心汤为主或联合西药治疗肠上皮化生及异型增生、慢性萎缩性胃炎、幽门螺杆菌感染消化性溃疡等GC前病变均取得一定疗效^[34-36]。

2.2 促进GC术后患者的康复 胃切除术后相关并发症如感染、术后肠道穿孔或肠痿、气胸、胸腔积液等^[37]严重影响了GC患者的术后化疗、康复和生活质量。相关研究发现服用半夏泻心汤加减可有效治疗GC术后引起的胆汁反流性胃炎^[38-40]。田爱平^[41]研究发现GC术后给予半夏泻心汤加快了胃动力恢复时间,明显缩短了治疗疗程,与针刺足三里联合应用,疗效更佳^[42]。在治疗术后肠梗阻方面,半夏泻心汤联合奥曲肽治疗粘连性肠梗阻疗效显著^[43]。胆汁反流性胃炎和术后肠梗阻均与胃动力不足有关,胃切除术后脾胃虚弱,升降失常导致胃动力不足,与半夏泻心汤方证相应。

2.3 增强GC化疗敏感性、减轻化疗不良反应 中晚期GC放化疗后,会产生胃脘胀满、恶心呕吐、

厌食、腹痛腹泻等不良反应,临床上运用半夏泻心汤可有效减轻上述症状,提高机体免疫机能,改善患者生活质量^[44]。冯桂阳等^[45]研究显示半夏泻心汤加减联合S-1和奥沙利铂(SOX)方案治疗GC,不仅可以减少化疗不良反应,而且可以提高化疗敏感性。倪德良^[46]研究显示半夏泻心汤的恶心有效率和止呕有效率均高于兰索拉唑。刘抒玉^[47]发现半夏泻心汤可减轻药物对血液的毒性,从而降低延迟性腹泻发生率及恶心呕吐程度,极大地提高了化疗效果。李佩文教授基于六经辨证运用半夏泻心汤论治化疗相关性呕吐,不仅呕吐症状得到改善,恶心、厌食、脘腹满闷诸症均减轻,值得临床推广和应用^[48]。相关研究发现半夏泻心汤联合胃复安可以有效减轻化疗后副反应,恶心、呕吐的有效率高于单药胃复安,结合足三里穴位注射也获得满意疗效^[49-50]。以上研究表明放化疗后出现的胃脘胀满、恶心呕吐、厌食、腹痛腹泻等症状均可通过服用半夏泻心汤得到改善,增强化疗敏感性,减轻患者的化疗痛苦并提高生存质量。

3 半夏泻心汤防治GC的作用机制

3.1 网络药理学研究 刘明君^[51]研究发现,半夏泻心汤可能通过调节胃酸分泌,保护胃黏膜,调节肿瘤坏死因子,调节血管内皮生长因子过表达发挥防治PLGC的作用。钟婵等^[52]通过网络药理学研究半夏泻心汤中的活性成分可能通过干预癌症信号通路,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)信号通路,低氧诱导因子-1(HIF-1)信号通路,磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路,叉头蛋白转录因子O(FoxO)信号通路等达到防治GC的效用。田叶红等^[53]筛选与GC靶点关联度较强的5个活性成分,分别为槲皮素、山柰酚、 β -谷甾醇、吴茱萸次碱、黄柏酮,得出半夏泻心汤可能通过PI3K/Akt、有丝分裂原激活蛋白激酶(MAPK)、核转录因子- κ B(NF- κ B)发挥其抑制GC作用。实验研究也表明 β -谷甾醇通过ERK信号通路发挥抗GC作用^[11],与网络药理学研究结果相一致。CHANG等^[54]根据网络药理学研究得出,半夏泻心汤治疗慢性萎缩性胃炎的主要途径是TNF- α 信号通路、细胞凋亡、PI3K/Akt信号通路、C型凝集素受体信号通路和NF- κ B信号通路。已发现TNF- α 可诱导胃壁细胞凋亡,刺激胃上皮细胞增殖^[55-56];PI3K/Akt信号通路的异常激活可加速细胞增殖、分化、转移,并促进肿瘤侵袭^[57];炎症细胞因子主要驱动肿瘤微环境中NF- κ B的活化促进肿瘤发展^[58]。综上,半夏泻心汤主要通过TNF- α 、

PI3K/Akt、NF- κ B等信号通路发挥防治GC的作用。

3.2 逆转GC前病变 预防PLGC能有效减缓GC的发生发展,目前国内外公认的GC进展模式是由CORREA提出的“正常胃黏膜-慢性浅表性胃炎-慢性萎缩性胃炎-肠上皮化生-异型增生-GC”模式^[59]。一项体内研究报道,半夏泻心汤通过抑制NF- κ B及转录激活因子3(STAT3)信号通路中的炎症因子、癌因子,促进抑癌因子的表达,从而阻断PLGC的发生发展^[60]。祖国秀^[61]研究发现,半夏泻心汤能减轻PLGC大鼠胃黏膜下层的炎症浸润和肠化生表现,改善胃黏膜腺体固有的萎缩,抑制有丝分裂原激活蛋白激酶/细胞外信号调节蛋白激酶(MAPK/ERK)信号通路的关键因子原癌基因丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶-1(Raf-1)、细胞外信号调节激酶(MEK)等的异常激活,维持细胞增殖凋亡平衡、改善胃黏膜病理,逆转大鼠PLGC的发展。符娇文等^[62]研究也证实,半夏泻心汤通过恢复细胞增殖和凋亡平衡,从而起到逆转PLGC作用,其机制为调整表皮生长因子受体(EGFR)、B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)蛋白表达。张艳等^[63]将半夏泻心汤拆方研究,发现辛开、苦降及辛苦组逆转PLGC效果较好。故半夏泻心汤通过抑制MAPK/ERK和NF- κ B,下调STAT3和调整Bcl-2恢复增殖和凋亡平衡减缓PLGC向GC的发展。

3.3 诱导GC细胞凋亡 细胞凋亡是机体内细胞的程序性死亡,在维持机体内环境及多个系统的发育发挥重要作用,细胞凋亡主要有外源性和内源性两条通路,受Bcl-2家族和Caspase家族等多个基因的严格调控^[64]。一项体内研究显示,半夏泻心汤含药血清通过上调Bcl-2相关X蛋白(Bax)的表达和下调Bcl-2的表达,促进GCSGC7901细胞凋亡,这与线粒体凋亡途径一致^[65]。另外,半夏泻心汤全方及苦降、辛开组方诱导细胞凋亡机制可能与干预STAT3转录因子增高Bax的表达,降低Bcl-2的表达有关^[66]。由此可见,半夏泻心汤主要通过下调抗凋亡蛋白Bcl-2和上调促凋亡蛋白Bax来抑制GC的发展。

3.4 保护腹膜间皮细胞,阻抑GC细胞腹膜转移 腹膜转移是GC术后复发和死亡的主要原因之一^[67]。腹膜组织是GC细胞种植的关键“土壤”,作为腹腔的保护屏障,正常腹膜可抵御肿瘤细胞侵袭^[68]。腹膜间皮细胞属于上皮组织中的单层扁平上皮覆盖于腹膜表面的一层细胞,其结构及表型的完整是腹膜抵御GC细胞侵袭转移的关键^[69]。张炜等^[70]研究发现半夏泻心汤作用于GCBGC-823

细胞,通过调控 Bax 和 Bcl-2 蛋白表达,保护腹膜间皮细胞,达到抑制 GC 腹膜转移的目的。一项体外研究发现,半夏泻心汤含药血清能够保护 GC 微环境诱导的腹膜间皮细胞损伤,抑制人腹膜高转移潜能细胞株 GC9811-P 的增殖与侵袭转移,从而阻断 GC 腹膜转移^[71-72]。另有研究通过半夏泻心汤含药血清与 GC 腹膜间皮细胞共培养,发现腹膜间皮细胞中 ROS、丙二醛(MDA)水平降低,超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)水平升高,说明半夏泻心汤可抑制 GC 微环境诱导的腹膜间皮细胞氧化应激反应^[73]。董俊刚等^[74]观察半夏泻心汤对 GC 来源外泌体诱发人腹膜间皮细胞上皮间质转化(EMT)的影响,发现半夏泻心汤能够阻抑 HMrSV5 细胞对人 GCNCI-N87 细胞外泌体(NCI-N87-Exo)的摄取,抑制 NCI-N87-Exo 诱发的 HMrSV5 细胞 EMT,其作用机制与调控转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)/Smads 路信号通路有关。综上,半夏泻心汤通过直接或间接保护腹膜间皮细胞达到阻抑 GC 腹膜转移的目的。

3.5 调节 GC 微环境,抑制 BMSCs 的恶性转化

GC 微环境是由 GC 细胞、基质细胞(间充质干细胞、成纤维细胞等)、细胞外基质及生长因子、细胞因子及其他小分子等共同构成的复杂的动态环境系统^[75],GC 微环境中的非肿瘤细胞及非细胞成分在 GC 的生长转移复发中起关键作用^[76]。BMSCs 在 GC 前病变期参与胃黏膜修复,与胃上皮细胞融合转化为 GC 细胞;GC 形成后,BMSCs 成为肿瘤微环境的一部分,促进 GC 的进展^[77]。杨柏林等^[77]通过人 GCBCG-823 细胞与 BMSCs 体外共培养,发现半夏泻心汤及不同配伍药组含药血清可抑制 GC 微环境中 BMSCs 的异常增殖。半夏泻心汤对 GC 微环境中骨髓间充质干细胞的恶性转化亦有明显的干预作用^[78]。另一项体内实验研究表明,半夏泻心汤联合白细胞介素-12(IL-12)转染骨髓间充质干细胞对 GC 荷瘤裸鼠有一定的抑瘤作用,二者联合可协同增效^[79],这与吕洋超^[80]研究具有一致性。随着研究深入,发现 GC 微环境中的外泌体在介导 GC 细胞与基质细胞间信号传输,促进 GC 发展恶化方面具有重要作用^[81]。一项研究显示,半夏泻心汤可抑制 BMSCs 外泌体诱导的 BGC-823 细胞增殖^[82],并且阻抑 GC 细胞来源外泌体诱发的 BMSCs 恶性转化,其机制与抑制刺猬信号通路 Sonic hedgehog (Shh)与下游信号分子 c-Myc 蛋白的表达有关^[83-84]。因此,半夏泻心汤通过抑制 GC 微环境中 BMSCs 异常增殖和恶性转化及对 GC 细胞来源外泌体的摄取

调节 GC 微环境,发挥治疗 GC 的作用。半夏泻心汤防治 GC 的作用机制总结见增强出版附加材料。

4 结语与展望

本综述从物质基础、临床研究及实验研究几个方面对半夏泻心汤治疗 GC 的机制进行分析总结,发现半夏泻心汤具有明确的抗 GC 作用,无论是临床联合化疗还是单用治疗 GC 均可延长患者生命。多途径、多靶点、不良反应小及不易产生耐药等优点,使得半夏泻心汤在对抗由多因素、多机制、多途径引起的肿瘤具有较大优势。近年来,中药复方制剂的发展及在临床中的应用前景广阔。经典名方复方制剂的研发是中医药经典的传承和挖掘,也是推进中药产业发展的必然选择。基于此,半夏泻心汤作为有效的 GC 辅助用药,可进一步探索发展,在临床中推广使用。

然而,由于 GC 发病机制的复杂性,加之中医药的复杂性,半夏泻心汤治疗 GC 的研究仍面临一些问题。首先,在物质基础研究中,对半夏泻心汤化学成分表征的研究不够全面,目前研究多为针对个别单体进行构效研究,无法全面反映中药多组分整体性与系统性疗效。第二,临床研究多采用随机对照试验,以医生和实验室客观指标为中心,存在人为干扰不能完全反应临床疗效。第三,网络药理学构建“成分-靶点-通路”,从分子层次阐释中药作用原理,未能反应多成分药物与机体的相互作用。此外,从细胞或动物实验中获得分子机制与半夏泻心汤在人体内的实际作用具有弱相关性,如大鼠含药血清干预人源 GC 细胞存在的内源性差异,冻干粉直接体外干预细胞存在的代谢效应差异等问题。

由于中医药的治疗效果是通过多个靶点和环节实现的,因此对治疗机制的研究需要更加系统和综合。中药软物质科学弥补了单体构效研究的不足,从多组分互作研究出发,强调“整体观”和“系统观”。真实世界研究的数据来源于真实医疗环境,搜集临床试验以外的患者信息,以患者为中心,较传统临床试验更能真实地反应临床疗效。整合药理学研究多成分药物与机体相互作用,能够与相关学科进行更深入融合,有利于克服中药“化学成分群-体内过程-药效活性”之间关联性不足的问题。因此,未来的研究应遵循整体、融合的理念,采用科学的、更符合真实临床的研究方法,将药物与机体有机结合,这对于阐明中医治疗 GC 的机制具有重要意义。

[参考文献]

- [1] 赫捷, 陈万青, 李兆申, 等. 中国GC筛查与早诊早治指南(2022, 北京)[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(7): 634-666.
- [2] YANG L, KARTSONAKI C, YAO P, et al. The relative and attributable risks of cardia and non-cardia gastric cancer associated with *Helicobacter pylori* infection in China: A case-cohort study [J]. *Lancet Public Health*, 2021, 6(12): e888-e896.
- [3] AJANI J A, D'AMICO T A, BENTREM D J, et al. Gastric Cancer, Version 2. 2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(2): 167-192.
- [4] 李腾飞, 陈浪, 余武汉, 等. GC化疗耐药的影响因素[J]. 生命的化学, 2022, 42(8): 1433-1442.
- [5] 熊慧, 张明霞, 杨明, 等. 中药抗肿瘤侵袭、转移及逆转肿瘤耐药性的作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(22): 224-230.
- [6] XU W, LI B, XU M, et al. Traditional Chinese medicine for precancerous lesions of gastric cancer: A review [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 40(2): 112542.
- [7] 李付平, 葛玉琴, 宗义君, 等. 半夏泻心汤的古代文献考证[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(22): 164-171.
- [8] 朱金霞, 周思雨. 浅析GC的中医药治疗[J]. 中医临床研究, 2018, 10(24): 107-108.
- [9] 韦青, 张小田. GC腹膜转移的诊治策略及进展[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(11): 1273-1276.
- [10] 崔国宁, 刘喜平, 董俊刚, 等. 半夏泻心汤防治GC研究概况及策略分析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(12): 1905-1908.
- [11] 纪万里, 周泽华, 王婷婷, 等. 基于UPLC-LTQ-Orbitrap-MS方法分析半夏泻心汤化学成分[J]. 药物分析杂志, 2020, 40(10): 1736-1750.
- [12] 闫利利, 史家文, 王金芳, 等. 基于UPLC/Q-TOF-MS-E方法分析半夏泻心汤的化学成分[J]. 药学报, 2013, 48(4): 526-531.
- [13] 洪婷婷, 张钰明, 杨琳洁, 等. 经典名方半夏泻心汤水煎液的HPLC指纹图谱及黄芩、黄连量值传递研究[J]. 中草药, 2020, 51(20): 5166-5176.
- [14] 王娟, 刘军权, 陈复兴, 等. β -谷甾醇对人共刺激细胞杀伤GCSGC-7901细胞的影响及其机制的探讨[J]. 免疫学杂志, 2014, 30(7): 578-584.
- [15] LI K, YUAN D, YAN R, et al. Stigmasterol exhibits potent antitumor effects in human gastric cancer cells mediated via inhibition of cell migration, cell cycle arrest, mitochondrial mediated apoptosis and inhibition of JAK/STAT signalling pathway [J]. *J Buon*, 2018, 23(5): 1420-1425.
- [16] WANG H, GE X, QU H, et al. Glycyrrhizic acid inhibits proliferation of gastric cancer cells by inducing cell cycle arrest and apoptosis [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 2853-2861.
- [17] 孙玉成, 刘晓巍, 片光哲. β -谷甾醇诱导人GC细胞自噬与凋亡的作用及机制研究[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(6): 866-871.
- [18] 田华, 付小卫, 王晖. 盐酸小檗碱对GCSGC-7901细胞增殖、凋亡、自噬及MAPK通路影响的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(27): 2981-2986.
- [19] LI Q, REN L, ZHANG Y, et al. P38 signal transduction pathway has more cofactors on apoptosis of SGC-7901 gastric cancer cells induced by combination of rutin and oxaliplatin [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 19(6): 6407210.
- [20] 杨先浩, 张丽瑾, 罗梦珺, 等. 小檗碱抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(10): 2449-2455.
- [21] 赵行宇, 侯以森, 刘雅范, 等. 6-姜烯酚诱导GCBGC-823细胞凋亡及其机制研究[J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(2): 84-88.
- [22] 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.
- [23] LI C, TIAN Z N, CAI J P, et al. *Panax ginseng* polysaccharide induces apoptosis by targeting Twist/AKR1C2/NF-1 pathway in human gastric cancer [J]. *Carbohydr Polym*, 2014, 33(10): 103-109.
- [24] 傅敏. 黄连-干姜药对化学成分分析及其抗GC药效作用研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2022.
- [25] NAKONIECZNA S, GRABARSKA A, GAWEL K, et al. Isoquinoline alkaloids from *Coptis chinensis* Franch: Focus on coptisine as a potential therapeutic candidate against gastric cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 3(18): 10330.
- [26] 苗延青, 梁静, 刘漫. 黄芩苷协调大黄素 薄荷醇对GCSGC-7901细胞增殖抑制作用的研究[J]. 山西医药杂志, 2019, 48(8): 888-890.
- [27] HU X M, XIANG J J, XIAO B L, et al. Wogonoside promotes apoptosis in gastric cancer AGS and SGC-7901 cells through induction of mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress [J]. *FEBS Open Bio*, 2019, 9(8): 1469-1476.
- [28] ZHAO Q, WANG J, ZOU M J, et al. Wogonin

- potentiates the antitumor effects of low dose 5-fluorouracil against gastric cancer through induction of apoptosis by down-regulation of NF-kappaB and regulation of its metabolism[J]. *Toxicol Lett*, 2010, 197 (3): 201-210.
- [29] 李烨婷,唐有为. 人参皂苷 Rg₃体外通过抑制 Wnt/ β 联蛋白通路阻止 GCSGC7901 细胞血管生成拟态的形成[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26 (5): 518-523.
- [30] 李晶洁,李会华,齐蕊,等. 半夏泻心汤治疗 GC 前病变寒热错杂痞证的临床研究[J]. *新疆中医药*, 2022, 40 (3): 4-7.
- [31] 洪武汉,王振贤,李娥,等. 基于湿热阻络理论加味半夏泻心汤治疗 GC 前病变脾胃湿热证疗效观察[J]. *河北中医*, 2022, 44 (3): 388-392,484.
- [32] 李苗苗,李慧臻,马佳乐,等. 李慧臻运用半夏泻心汤治疗 GC 前病变经验[J]. *湖北中医杂志*, 2021, 43 (5): 30-33.
- [33] 冯璇,寇玉,薛峰,等. 半夏泻心汤治疗胃黏膜异型增生疗效及对患者 GC 相关基因甲基化的影响[J]. *陕西中医*, 2021, 42 (8): 1020-1023.
- [34] 冯丽丽,张爱平,董银平. 半夏泻心汤在 GC 防治中的应用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18 (2): 258-259.
- [35] YI Y, HU Z, LI R, et al. Effectiveness of Banxia Xiexintang in the treatment of precancerous lesions: A protocol for systematic review and Meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100 (16): e25607.
- [36] 吴高峰,刘喜平,王璟,等. 半夏泻心汤治疗 GC 前病变的临床研究进展[J]. *中国民族民间医药*, 2016, 25 (5): 18-19.
- [37] BAI OCCHI G L, GIACOPUZZI S, MARRELLI D, et al. International consensus on a complications list after gastrectomy for cancer [J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22 (1): 172-189.
- [38] 刘爱萍. 半夏泻心汤加減治疗胃切除术后胆汁反流性胃炎临床观察[J]. *北方药学*, 2017, 14 (7): 22-23.
- [39] 王洪燕,高萍,姜小芳. 半夏泻心汤加減治疗 GC 术后胆汁返流性胃炎[J]. *中医临床研究*, 2011, 3 (24): 61-62.
- [40] 赵克才. 半夏泻心汤治疗胆汁反流性残胃炎的疗效观察[J]. *现代医药卫生*, 2011, 27 (23): 3621.
- [41] 田爱平. 半夏泻心汤加減方治疗肿瘤术后胃瘫的随机对照临床研究[J]. *癌症进展*, 2010, 8 (4): 401-403.
- [42] 梅章林. 半夏泻心汤合针刺足三里治疗 GC 术后慢性胃瘫 21 例[J]. *中医药临床杂志*, 2011, 23 (8): 677-678.
- [43] 郭龙,李应宏. 奥曲肽联合半夏泻心汤治疗术后粘连性肠梗阻的疗效观察[J]. *中国医药指南*, 2016, 14 (11): 46-47.
- [44] 张文婷. 半夏泻心汤加減辅助治疗晚期 GC 患者的疗效评价[J]. *实用中西医结合临床*, 2022, 22 (5): 51-53.
- [45] 冯桂阳,张素平. 半夏泻心汤联合 SOX 方案治疗 GC 患者的临床效果[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2022, 32 (13): 22-25.
- [46] 倪德良. 半夏泻心汤加味对 GC 术后消化道反应和免疫功能的影响[J]. *河南中医*, 2014, 34 (6): 1013-1014.
- [47] 刘抒玉. 半夏泻心汤辅助改善伊立替康所致延迟性腹泻的临床疗效观察[J]. *中国医药指南*, 2021, 19 (16): 115-116.
- [48] 张磊,袁梦琪,罗璠,等. 李佩文教授基于六经辨证治疗化疗相关性呕吐经验[J]. *中医药导报*, 2021, 27 (11): 191-194,197.
- [49] 张明利,李士瑾,庞志勇. 半夏泻心汤联合胃复安治疗肿瘤化疗所致消化道反应 23 例[J]. *中医研究*, 2005, 18 (10): 43-44.
- [50] 何江进. 半夏泻心汤防治胃肠肿瘤化疗引起的胃肠道反应临床观察[J]. *中国中医急症*, 2010, 19 (4): 581-582.
- [51] 刘明君. 半夏泻心汤防治 GC 前病变作用机制网络药理学研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2018.
- [52] 钟婵,张涛,黄李冰雪,等. 基于网络药理学的半夏泻心汤对治疗 GC 的作用机制[J]. *中成药*, 2020, 42 (9): 2496-2504.
- [53] 田叶红,赵建新,邹超,等. 基于网络药理学探索半夏泻心汤治疗 GC 的作用机制[J]. *辽宁中医杂志*, 2021, 48 (1): 147152,221-222.
- [54] CHANG C, FENG W, SUN M, et al. Mechanisms of Banxia Xiexintang underlying chronic atrophic gastritis via network pharmacology, molecular docking, and molecular dynamics simulations [J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 16(1): 4237040.
- [55] NEU B, PUSCHMANN AJ, MAYERHOFER A, et al. TNF-alpha induces apoptosis of parietal cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2003, 65(10):1755-1760.
- [56] LUO J C, SHIN V Y, YANG Y H, et al. Tumor necrosis factor-alpha stimulates gastric epithelial cell proliferation [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2005, 288(1): G32-G38.
- [57] ZHOU Y, ZHU J, LU Z Q, et al. Expression and significance of PI3K/Akt pathway in gastric mucosa [J]. *Mod Diagn Treat*, 2015, 26(15): 3371-3373.

- [58] DIDONATO J A, MERCURIO F, KARIN M. NF- κ B and the link between inflammation and cancer [J]. *Immunol Rev*, 2012, 246(1): 379-400.
- [59] 范尧夫, 魏睦新. GC癌前病变的研究进展及防治对策[J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(20): 1807-1812.
- [60] 李慧臻, 刘琳, 王兴章, 等. 半夏泻心汤对GC前病变大鼠胃黏膜组织中的NF- κ B/STAT3信号通路的影响研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(4): 284-288.
- [61] 祖国秀. 基于MAPK/ERK信号通路探讨半夏泻心汤干预大鼠GC前病变的分子机制研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2021.
- [62] 符娇文, 韩平, 符贵超. 半夏泻心汤对GC前病变大鼠胃黏膜中B细胞淋巴瘤-2与表皮生长因子受体表达影响[J]. 四川中医, 2018, 36(12): 50-53.
- [63] 张艳, 汪永锋, 刘喜平, 等. 半夏泻心方及其拆方配伍药组对实验性大鼠GC前病变胃黏膜组织病理学影响[J]. 甘肃中医, 2007, 20(6): 69-71.
- [64] 李利娟, 刘文涛, 罗欢欢, 等. 菟丝子总黄酮对小鼠睾丸间质细胞凋亡相关蛋白Bax、Bcl-2、caspase-3的影响[J]. 解放军医学院学报, 2022, 43(2): 1-6.
- [65] 冯璇, 寇玉, 薛峰, 等. 半夏泻心汤促进胃肿瘤细胞凋亡的分子机制研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(5): 878-882.
- [66] 崔姗姗, 陈玉龙, 周发祥, 等. 半夏泻心汤及其拆方诱导胃腺癌SGC-7901细胞凋亡机制[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(4): 1287-1289.
- [67] RIIHIMAKI M, HEMMINKI A, SUNDQUIST K, et al. Metastatic spread in patients with gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(32): 52307-52316.
- [68] 刘九洋, 李雁. 乳斑与腹膜转移癌的相关性研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2015, 42(6): 618-621.
- [69] 董俊刚, 刘喜平, 崔国宁, 等. 半夏泻心汤治疗GC研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(12): 1990-1994.
- [70] 张炜, 刘喜平, 明海霞, 等. 半夏泻心汤含药血清对GC微环境诱导腹膜间皮HMrSV5细胞凋亡的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(9): 3735-3738.
- [71] 刘喜平, 李沛清, 明海霞, 等. 半夏泻心汤含药血清对GC腹膜转移细胞系GC9811-P增殖及侵袭转移的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(10): 1224-1228.
- [72] 王璟, 刘喜平, 李沛清, 等. 半夏泻心汤含药血清对GC微环境诱导腹膜间皮HMrSV5细胞损伤的保护作用[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(11): 2566-2568.
- [73] 崔国宁, 刘喜平, 李沛清, 等. 半夏泻心汤含药血清对GC微环境诱导人腹膜间皮细胞氧化应激反应的影响[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(1): 12-14.
- [74] 董俊刚, 刘喜平, 李沛清, 等. 半夏泻心汤含药血清对GC来源外泌体诱发腹膜间皮细胞上皮间质转化的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(21): 19-26.
- [75] ABADJIAN M Z, EDWARDS W B, ANDERSON C J. Imaging the tumor microenvironment [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 50(10): 229-257.
- [76] QUAIL D F, JOYCE J A. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis [J]. *Nat Med*, 2013, 19(11): 1423-1437.
- [77] 杨柏林, 刘喜平, 崔国宁, 等. 半夏泻心汤含药血清对GC微环境中BMSCs生长增殖的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(22): 97-102.
- [78] LIU X P, MING H X, LI P Q. Intervention effect of pinelliae decoction for purging stomach-fire on malignant transformation of bone marrow mesenchymal stem cells in the gastric cancer microenvironment [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(7): 2937-2946.
- [79] 崔国宁, 刘喜平, 陈嘉慧, 等. 半夏泻心汤联合IL-12转染骨髓间充质干细胞对GC荷瘤裸鼠抑瘤作用研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(1): 39-44.
- [80] 吕洋超. 半夏泻心汤对过表达IL-12基因BMSCs靶向治疗GC的增效作用研究[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2019.
- [81] WEBBER J, YEUNG V, CLAYTON A. Extracellular vesicles as modulators of the cancer microenvironment [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2015, 19(4): 27-34.
- [82] 董俊刚, 刘喜平, 李沛清, 等. 半夏泻心汤含药血清对GC细胞来源外泌体诱导BMSCs增殖、迁移、侵袭的影响[J]. 中成药, 2022, 44(1): 42-48.
- [83] 岳娟, 刘喜平, 崔国宁, 等. 半夏泻心汤对正常骨髓间充质干细胞摄取GC细胞来源外泌体的干预作用[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(4): 1908-1913.
- [84] 崔国宁, 刘喜平, 李沛清, 等. 半夏泻心汤调控Shh信号通路对BMSCs外泌体诱导的人GC细胞BGC-823增殖的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(8): 77-82.

[责任编辑 张丰丰]