

· 研究进展 ·

## 扶正祛邪解毒类中药复方联合新辅助化疗在局部进展期胃癌中调控肿瘤免疫微环境的机制研究进展

成新平<sup>1</sup>, 姚继彬<sup>2</sup>, 安方玉<sup>3</sup>, 董建华<sup>1</sup>, 靳安顺<sup>1</sup>, 祝成楼<sup>2</sup>, 达明绪<sup>2\*</sup> (1. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 兰州 730000; 2. 甘肃省人民医院, 兰州 730000; 3. 甘肃中医药大学敦煌医学与转化教育部重点实验室, 兰州 730000)

**摘要** 目的: 总结扶正祛邪解毒类中药复方联合新辅助化疗在局部进展期胃癌中调控肿瘤免疫微环境的机制研究进展, 期待为进展期胃癌的诊疗与科学研究提供参考。方法: 依据中医对胃癌病机及治法认识, 总结“健脾益气类、扶正祛邪类及解毒抗癌类”中药复方联合新辅助化疗在进展期胃癌中可能的免疫调控机制。结果: 益气扶正解毒类中药复方联合新辅助化疗可通过双向、多靶点、多环节调控免疫细胞, 即重塑肿瘤免疫微环境, 使癌细胞失去赖以生存的内环境而发生自噬或凋亡, 从而达到抗癌的目的。结论: 扶正祛邪解毒类中药复方联合新辅助化疗治疗进展期胃癌疗效确切, 且安全性良好, 具有一定的临床价值。

**关键词:** 新辅助化疗; 中药复方; 局部进展期胃癌; 肿瘤免疫微环境; 免疫抑制

中图分类号: R737.9; R932 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)06-0696-09

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.06.009

### Research Progress on the Mechanism of Regulating Tumor Immune Microenvironment in Locally Advanced Gastric Cancer by Fuzheng Quxie Jiedu Chinese Herbal Compound Combined with Neoadjuvant Chemotherapy

Cheng Xinping<sup>1</sup>, Yao Jibin<sup>2</sup>, An Fangyu<sup>3</sup>, Dong Jianhua<sup>1</sup>, Jin Anshun<sup>1</sup>, Zhu Chenglou<sup>2</sup>, Da Mingxu<sup>2\*</sup> (1. The First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou 730000, China; 3. The Key Laboratory of Dunhuang Medicine and Transformation of Ministry of Education, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

**Abstract Objective:** To summarize the research progress of the mechanism of Fuzheng Quxie Jiedu Chinese herbal compound combined with neoadjuvant chemotherapy (NAC) in regulating tumor immune microenvironment in locally advanced gastric cancer, it is expected to provide reference for diagnosis, treatment and scientific research of advanced gastric cancer. **Methods:** According to the understanding of pathogenesis and treatment of gastric cancer in traditional Chinese medicine (TCM), to retrospectively review the possible immunomodulatory mechanism of the combination of “invigorating, supplementing nourishing, detoxifying and anti-cancer” TCM and NAC in advanced gastric cancer. **Results:** The combination of Yiqi Fuzheng Jiedu

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号 82160588); 甘肃省自然科学基金项目(编号 21R1RA016)

第一作者: 成新平 Tel: 18809485220; E-mail: 1274236499@qq.com

通信作者: 达明绪 Tel: (0939) 8281023; E-mail: zkjtxl@163.com

traditional Chinese medicine compound and NAC can regulate the immune cells through bidirectional, multi-target and multi-link, that is to say, remodeling the tumor immune microenvironment, cancer cells lose the internal environment they depend on for survival and undergo autophagy or apoptosis, thus achieving the goal of anti-cancer. **Conclusion:** FuzhengQuxieJiedu compound Chinese medicine combined with NAC has definite efficacy and good safety in the treatment of advanced gastric cancer, which has certain clinical value.

**Keywords:** neoadjuvant chemotherapy; Chinese herbal compound; local advanced gastric cancer; tumor immune microenvironment; immunosuppression

## 前言

胃癌 (Gastric Cancer, GC) 是全球常见的消化道肿瘤, 严重威胁着人类健康。据全球癌症统计数据<sup>[1]</sup>显示, 2020年全球胃癌新发病例108.9万例, 死亡病例76.9万例, 分别居全球癌症发病谱和死因谱的第5位和第4位。而全球近一半的胃癌新发病例和死亡病例发生在中国<sup>[2]</sup>, 居我国同期恶性肿瘤发病率及死亡率第3位, 且男性发病率约为女性2倍<sup>[3]</sup>。由于早期胃癌症状不典型, 70%以上的患者确诊时已经发展为局部进展期胃癌 (Locally Advanced Gastric Cancer, LAGC), 甚至更晚失去了最佳手术时机, 即便行单纯性D2根治术, 术后复发率高, 其5年生存率不到50%<sup>[4-5]</sup>。大量研究表明, 复发与淋巴结浸润或癌灶残留及远处微转移等因素呈正相关<sup>[6-8]</sup>。而新辅助化疗 (Neoadjuvant Chemotherapy, NAC) 能使肿瘤体积缩小, 降低分期, 消灭或预防术前可能存在的微转移灶, 提高手术切除率, 降低复发的风险, 达到手术根治目的<sup>[9-10]</sup>。同时NAC可预先获知患者对化学药物的反应性。因此, NAC联合手术及辅助化疗的综合治疗方案逐步成为LAGC的标准治疗模式。然而化疗药物在杀伤肿瘤细胞的同时, 也会损伤正常组织及细胞, 导致机体出现胃肠道反应、骨髓抑制等毒副作用, 降低机体免疫功能, 加重免疫抑制。

中医认为癌症属于正虚邪实, 邪盛正衰的一类疾病, 胃癌归属于“胃脘痛、胃反、噎膈、积聚、癥瘕”等范畴。目前, 中医对胃癌的发病机制尚不明确。《内经》有云: “正气存内, 邪不可干; 邪之所凑, 其气必虚”; 张景岳认为“饮食之滞, 留蓄于中, 或结聚成块, 或胀满硬痛, 不化不行, 有所阻隔者, 乃为之积”; 我国中西医结合肿瘤学科的创始人余桂清教授提出: “恶性肿瘤重在调脾胃, 养胃气, 脾肾并治”; 全国名中医刘沈林

教授等<sup>[11]</sup>提出: “正气不足, 脾胃功能虚弱, 而实邪踞之为患”; 北京中医院肿瘤科郁仁存教授也认为: “肿瘤内虚, 宜益气健脾为本”; 卢伟等<sup>[12]</sup>提出癌毒病机理论, 倡导在治疗上以“解毒消癌, 扶正祛邪, 和胃健脾”为基础进行辨证论治。目前, 多数中医学者普遍认可“进展期胃癌主要以虚、痰、瘀、毒、热等作为主要的病因病机发生发展而来”这一观点<sup>[13-14]</sup>。故目前公认胃癌的病机总属“正气亏虚, 脾胃虚弱, 癌毒郁结”, 从“扶正固本为总的治则, 益气健脾为根本治法”的中医辨证论治思想出发, 胃癌患者治疗关键在于“扶正祛邪、健脾和胃、抗癌解毒”等<sup>[15-16]</sup>。

研究<sup>[17]</sup>表明, 无论是单体成分、中成药、中药复方, 还是针刺、艾灸等中医传统治疗, 均对肿瘤免疫微环境具有良好的调控作用, 能够增强机体免疫力, 降低免疫抑制, 提高机体抗肿瘤能力, 且证实中药复方治疗胃癌具有明显的减毒增效作用, 其治疗胃癌不仅局限于杀灭局部的肿瘤病灶, 更注重于对其生存的免疫微环境进行调节, 通过双向、多靶点、多环节调控免疫细胞, 即提高机体免疫功能, 降低免疫抑制, 重塑免疫微环境, 达到抗癌、抑癌的作用。基于此, 本文依据中医对胃癌主要病机及中医治法的分析, 拟总结“健脾益气类、扶正祛邪类及解毒抗癌类”中药复方联合NAC在局部进展期胃癌中的免疫调控机制研究进展, 期待为新化疗方案的研发与临床应用提供科学依据。

## 1 免疫微环境对LAGC的调控

随着“带瘤生存”理念的提出, 肿瘤免疫微环境 (Tumor Immunemicroenvironment, TIM) 成为抗癌的关注焦点。TIM是由肿瘤细胞、间质细胞、免疫细胞、细胞外基质以及细胞因子、趋化因子共同组成的一个复杂的混合体, 是肿瘤发生发展和转移过程中赖以生存的内环境。可分为抗

肿瘤免疫微环境和促肿瘤免疫微环境<sup>[17]</sup>。正常情况下,抗肿瘤免疫微环境能够发挥免疫监视功能,抑制肿瘤生长。其中,T淋巴细胞分为CD<sub>3</sub><sup>+</sup>T、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T、CD<sub>8</sub><sup>+</sup>T不同亚群而发挥不同作用,其介导的细胞免疫占主导地位。B淋巴细胞(CD<sub>19</sub><sup>+</sup>)分泌免疫球蛋白G(Immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白A(Immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白M(Immunoglobulin M, IgM)和补体C3、C4,进而介导体液免疫发挥协同作用。二者共同执行机体的特异性免疫,强力杀伤并清除癌细胞。由固有免疫细胞如自然杀伤细胞(Natural Killer Cell, NK)、CD<sub>16</sub><sup>+</sup>细胞、肿瘤相关巨噬细胞(Tumor-Associated Macrophages, TAMs)、树突状细胞(Dendritic Cells, DC)等介导的非特异性免疫,发挥广谱抗肿瘤作用。此外,机体还通过分泌多种促免疫因子和免疫抑制因子以维持机体免疫功能的正常,进而发挥抑制肿瘤生长及减缓肿瘤进展的作用。反之,促肿瘤免疫微环境则可促进肿瘤的发生、发展、转移及复发<sup>[18-20]</sup>。因此,TIM对肿瘤的发生发展具有双向调节作用。

## 2 健脾益气类中药复方联合NAC对LAGC免疫微环境的调控

### 2.1 健脾养胃方

该方是刘沈林教授基于“益气健脾化痰”的法则,结合多年临床实践创立的自拟方,由炙黄芪、党参、炒白术、当归、白芍、陈皮、法半夏、三棱、莪术、石见穿、白花蛇舌草、炙甘草12味中药组成,全方共奏健脾扶正,祛邪消癥之功。现代药理研究<sup>[21]</sup>表明,其具有抑制胃癌细胞增殖、侵袭与转移,诱导胃癌细胞凋亡、分化,抗肿瘤血管生成,提高机体免疫力,调节肿瘤免疫微环境及肠道菌群,逆转胃癌化疗耐药等功效。谢晓东等<sup>[12]</sup>在健脾养胃方联合NAC对胃癌患者临床疗效的影响及机制研究中,通过比较2组肿瘤退缩分级(Tumor Regression Grade, TRG)、中医证候积分、胃癌组织中叉头状转录因子P3(Forkhead Box P3, FoxP3)、T细胞免疫球蛋白黏蛋白分子3(T Cell Immunoglobulin Mucin Molecule 3, Tim3)蛋白表达及白细胞介素-10(Interleukin-10, IL-10)、白细胞介素-2(Interleukin-2, IL-2)、白细胞介素-8(Interleukin-8, IL-8)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) mRNA

的水平,结果发现治疗组TRG分级评分、胃癌组织Tim3、FoxP3蛋白水平及IL-8、IL-10 mRNA水平均降低,且治疗组中医证候积分显著低于治疗前,并低于对照组。FoxP3是Treg细胞的标记蛋白,Treg细胞是肿瘤微环境中重要的免疫抑制性T细胞之一,可有力抑制抗肿瘤免疫应答,诱导化疗耐药;Tim3是一种免疫负性调节因子,可诱导T细胞耗竭,增加Treg细胞的免疫抑制功能<sup>[22]</sup>。综上发现,健脾养胃方可增加胃癌患者化疗敏感性,缩小肿瘤体积,增强患者抗肿瘤能力,提高患者生活质量。

### 2.2 八珍汤加减方

该方由八珍汤化裁而来,八珍汤源于《瑞竹堂经验方》,即四君子汤和四物汤的合方,是气血双补的经典方药,由黄芪、熟地黄、白花蛇舌草、生牡蛎、麸炒、白术、人参、山茱萸、茯苓、当归、川芎、三七粉、白芍、鸡内金、甘草片、全蝎、浙贝母随证加减:阴虚加沙参、石斛、麦冬;阳虚加肉苁蓉、淫羊藿;胃肠道反应重加焦麦芽、焦山楂、焦神曲、陈皮。全方共奏益气健脾,补血生津,活血散结,清热解毒之功效。现代研究表明<sup>[23-24]</sup>,该方中多味中药具有抗肿瘤、提高机体免疫力、减轻不良反应等功效,广泛用于恶性肿瘤的放化疗辅助治疗。魏海梁等<sup>[25]</sup>在八珍汤加减联合FOLFOX6方案用于AGC术前化疗的临床观察中,观察并比较2组患者治疗前后近期有效率(Response Rate, RR)、手术切除率(R0)及化疗毒副作用(胃肠道反应、骨髓抑制、外周神经毒性症状)等。发现八珍汤加减联合FOLFOX6化疗方案可减轻化疗毒副作用、提高近期疗效及手术切除率。吴丹等<sup>[26]</sup>在八珍汤加减方联合SOX方案NAC治疗老年进展期胃癌的研究中,观察并比较2组患者治疗前后近期临床疗效(CR、PR、SD、PD、R0切除率)、不良反应(胃肠道反应、骨髓抑制)、生活质量(KPS评分)、免疫指标(CD<sub>3</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>8</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>)等指标变化。发现八珍汤加减方可调节患者免疫功能,改善消化道症状、骨髓抑制等情况,提高生活质量及化疗的耐受性,提高手术切除率,具有较好的临床应用价值。白璐等<sup>[27]</sup>在八珍汤加减方对胃癌NAC患者营养状况和免疫功能影响的研究中,观察并比较2组患者治疗前后营养状况评价(PG-SGA、TB、ALB、PAB)、免疫功能(CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>8</sub><sup>+</sup>、Th17、

Treg、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>、Th17/Treg、IgM、IgA)、中医证候评分、不良反应(胃肠道反应、骨髓抑制、肝肾功能损害)。发现八珍汤加减内服可改善营养状况和免疫功能,促进免疫平衡,减轻临床症状和疲劳程度,降低化疗不良反应。上述结果进一步说明,八珍汤加减方对胃癌患者的化疗具有明显的增效减毒作用,主要机制可能是通过调控机体的免疫功能来实现的。

### 2.3 黄芪四君子汤

该方由四君子汤加味而成,四君子汤出自宋代《太平惠民和剂局方》,由人参、白术、茯苓、炙甘草4味药组成,为补脾益气的代表方剂。黄芪更为补气要药,全方共奏扶正培本之效。现代药理学研究<sup>[28-29]</sup>表明,黄芪四君子汤可调节肿瘤微环境,改变微环境中免疫细胞的功能,影响细胞因子的表达,从而提高患者免疫能力,抑制肿瘤生长。谢贵萍等<sup>[30]</sup>在黄芪四君子汤增强进展期胃癌术前辅助化疗敏感性的临床研究中,观察并比较2组患者治疗前后TRG分级、血清及组织中IL-8表达水平、不良反应(胃肠道反应、骨髓抑制、周围神经症状、肝肾功能损害)等指标变化。结果发现黄芪四君子汤可显著增强化疗敏感性。

### 2.4 补气养血方

该方以八珍汤为基础方上化裁而来,由人参、生黄芪、白术、枸杞子、当归、熟地黄、鹿角胶、川芎8味中药组成。全方共奏补血养血、补髓健脾之功效。现代药理学研究<sup>[31]</sup>表明,该方主要成分具有调节脾胃、抗疲劳、增强免疫、促进骨髓造血功能,增强机体免疫功能,减轻化疗药物不良反应。刘军灵等<sup>[32]</sup>在自拟补气养血方对局部进展期胃癌化疗相关性骨髓抑制的疗效观察中,观察并比较2组患者治疗前后2组血常规(WBC、NE、PLT、HB)、免疫功能(CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>、IgM、IgA)、生活质量(恶心、呕吐、疲劳评分)等指标变化。结果发现,补气养血方能明显改善患者骨髓抑制状态,提高机体免疫力,改善患者生活质量,从而提高临床疗效,且安全性良好。

### 2.5 参苓白术散

该方出自北宋《太平惠民和剂局方》,由四君子汤构架化裁而来;由党参、莪术、三棱、败酱草、龙葵、炒白芍、当归、法半夏、木香、薏苡仁、山药、砂仁、陈皮、炒白术、茯苓、炙甘草

16味中药组成。全方共奏扶正祛邪、解毒抗癌,健脾、消积散结、益气养血等功效。现代药理学研究表明<sup>[33-34]</sup>,参苓白术散具有抗肿瘤、增强食欲、抗疲劳、减轻胃肠道反应等作用。袁涛等<sup>[35]</sup>在参苓白术散联合化疗治疗进展期胃癌的临床观察中,通过观察并比较2组患者治疗前后2组临床疗效(CR、PR、SD、PD、ORR)、不良反应及程度(胃肠道反应、骨伤抑制情况)等指标变化,发现参苓白术散可明显提高疗效,并减少不良反应的发生。同时,蔡照弟、李华等<sup>[36-37]</sup>研究发现,参苓白术散可提高胃癌术后患者血清中CD<sub>3</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>含量,增强免疫力,降低不良反应的发生。这些发现充分证明,参苓白术散对进展期胃癌化疗的增效减毒作用可能是通过增强机体的免疫力和降低化疗药物的不良反应来达到的。

## 3 抗癌解毒类中药复方联合NAC对LAGC免疫微环境的调控

### 3.1 蟾皮莪术汤

该方是高冬冬教授基于胃癌“清热解毒、软坚散结”的治则,结合多年临床实践创立的自拟方,由干蟾皮、莪术、生马钱子、八月扎、枸橘、瓜蒌、白花蛇舌草、白毛藤、煅瓦楞子、薏苡仁、槟榔、赤芍、夏枯草、木香15味中药组成。全方共奏导滞、通腑、消积之功效,是解毒消肿、活血散结之良药。现代药理<sup>[38-39]</sup>表明,其主要成分具有抗炎、抗肿瘤、增强机体免疫力的作用。高冬冬等<sup>[40]</sup>在蟾皮莪术汤辅助化疗治疗胃癌的研究中,观察并比较2组患者治疗前后中医证候积分,血清相关蛋白(VEGF、MMP-9、内皮抑制素)水平,血清肿瘤标志物(CEA、CA199、CA724)、免疫球蛋白(IgG、IgM)、近期疗效(RR、DCR)及不良反应情况。结果发现,蟾皮莪术汤可有效改善患者的中医证候积分、调节免疫微环境,从而控制疾病进展,具有良好的近期临床疗效及药物安全性。

### 3.2 金龙胶囊

金龙胶囊是纯天然中药制剂,由鲜守宫、蕲蛇、白花蛇等中药所制成。具有破瘀散结、解郁通络之功效,现代药理学研究<sup>[41-42]</sup>表明,其具有抗肿瘤和免疫调节双向作用。李雨等<sup>[43]</sup>在金龙胶囊联合多西他赛表柔比星环磷酰胺方案新辅助治疗胃癌的研究中,通过观察并比较2组患者治疗前后临床疗效(ORR、预期生存期)、生活质量评分、免疫功

能(IFN- $\gamma$ 、IL-2)等指标变化。结果发现,金龙胶囊能够有效地治疗胃癌,降低不良反应,提高患者的生活质量。

### 3.3 扶正祛邪解毒方

该方为福建南平市人民医院自拟方,由生黄芪、石见穿、莪术、南沙参、枸杞子、淫羊藿、党参、茯苓、巴戟天、肉苁蓉、蜂房、白术12味中药组成,全方共奏阴阳双补、补益气血以增强机体正气(即免疫力)的作用,正气足则邪气自除;同时破血化瘀、化痰祛湿以祛邪,达到灭杀癌细胞的作用。现代药理学研究表明,该方具有增强机体免疫功能的作用<sup>[44-45]</sup>。李秀花等<sup>[46]</sup>在自拟扶正祛邪解毒方联合NAC治疗胃癌的效果及免疫功能影响的研究中,通过观察并比较2组患者治疗前后近期疗效(CR、PR、SD、PD、ORR)、免疫功能( $CD_4^+$ 、 $CD_8^+$ 、 $CD_4^+/CD_8^+$ )、生活质量评分(SF-36)、毒副作用及程度(胃肠道反应、口腔黏膜炎症、手足综合征)等指标变化。结果发现,自拟扶正祛邪解毒方可有效增强患者免疫功能,减低不良反应的发生,提升患者生活质量。

## 4 扶正祛邪类中药复方联合NAC对LAGC免疫微环境的调控

### 4.1 健脾扶正方

该方是在临床实践中总结的自拟方,由黄芪、太子参、山药、白术、茯苓、薏苡仁、白花蛇舌草、灵芝、丹参、川芎、莪术、半枝莲、八月札、麦冬、重楼、炙甘草16味中药组成。全方共奏扶正祛邪、健脾益气、解毒抗癌之功效。现代药理学研究<sup>[47-48]</sup>表明,该方主要成分具有改善机体免疫功能,增强机体抵抗力的作用。文政伟等<sup>[48]</sup>在健脾扶正方联合NAC对LAGC患者近期疗效和免疫功能影响的研究中,通过观察并比较2组患者治疗前后近期疗效(ORR、DCR、R0)、免疫功能( $CD_3^+$ 、 $CD_4^+$ 、 $CD_4^+/CD_8^+$ 、IgG、IgM)、肿瘤标志物(CEA、CA199、CA724、VEGF)、不良反应(胃肠道反应、骨髓抑制、脱发、口腔黏膜炎)。结果发现,健脾扶正方可显著提高近期疗效,下调肿瘤标志物水平,减少不良反应。

### 4.2 扶正抑瘤方

该方是在参苓白术散基础上化裁而来,由太子参、党参、黄芪、茯苓、山药、薏苡仁、麦冬、白花蛇舌草、白英、莪术、重楼、半枝莲、丹参、

三七、八月扎、灵芝、炙甘草17味中药组成。全方共奏扶正祛邪、抗癌解毒、益气养血之功效。现代药理学研究<sup>[49-50]</sup>表明,该方主要成分具有提高机体免疫功能,增强机体抗疾病能力的作用,对多种肿瘤细胞具有抑制作用。曹超等<sup>[15]</sup>在扶正抑瘤方联合NAC治疗进展期胃癌痰瘀毒结证患者的研究中,观察并比较2组治疗前后临床疗效(CR、PR、SD、PD、ORR、DCR)、Karnofsky评分,免疫功能( $CD_3^+$ 、 $CD_4^+$ 、 $CD_8^+$ 、 $CD_4^+/CD_8^+$ 、NK),炎症因子水平[TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP、血红素氧化酶-1(HO-1)],肿瘤标志物(CEA、CA-724、CA50、MMP-2、MMP-9、VEGF-A、VEGF-C),不良反应(胃肠道反应、骨髓抑制、黏膜反应、乏力)。结果发现,扶正抑瘤方可提高临床疗效、减轻不良反应,改善免疫功能,抑制肿瘤的复发与转移,控制疾病进展,提高生存质量。

### 4.3 扶正祛邪解毒方

该方是在临床实践中总结的自拟方,由生黄芪、石见穿、莪术、南沙参、枸杞子、淫羊藿、党参、茯苓、巴戟天、肉苁蓉、蜂房、白术12味中药组成。全方共奏扶正固本、补气养血、健脾开胃、祛邪解毒之功效。现代药理学研究<sup>[45]</sup>表明,该方主要成分具有增强免疫力、杀灭癌细胞的作用。李秀花等<sup>[44]</sup>在自拟扶正祛邪解毒方联合NAC对胃癌患者临床效果及免疫功能影响的研究中,通过观察并比较2组患者治疗前后临床疗效(CR、PR、SD、PD、ORR),免疫功能情况( $CD_4^+$ 、 $CD_8^+$ 、 $CD_4^+/CD_8^+$ ),生活质量(SF-36评分)及不良反应(脏腑功能受损、胃肠道反应、口腔黏膜炎症、手足综合征)等指标变化。结果发现,扶正祛邪解毒方联合NAC治疗胃癌临床疗效显著,可有效增强免疫功能,提升患者生活质量,减少不良反应发生情况,安全性良好。

### 4.4 补中益气汤加减

该方由补中益气汤化裁而来,由党参、生黄芪、茯苓、白术、陈皮、当归、丹参、莪术、姜半夏、炙甘草10味中药组成。全方共奏扶正祛瘀之功效。现代药理学研究表明<sup>[51]</sup>,其主要成分具有抗炎、抗肿瘤、调节免疫及肠道功能的作用。李航等<sup>[52]</sup>在中药联合NAC治疗进展期胃癌的研究中,通过观察并比较2组患者治疗前后IL-2受体(sIL-2R),胃癌细胞的凋亡指数(Apoptotic Index,

AI)及毒副反应(骨髓抑制、胃肠道反应及口腔黏膜溃疡)等指标变化,结果发现,补中益气汤加减方具有抗肿瘤与免疫调节双重机制,在NAC中可以起到增效减毒的作用。

#### 4.5 香砂六君子汤

该方由四君子汤补气方化裁而来,由党参、炒白术、茯苓、陈皮、法半夏、木香、砂仁、炙甘草等8味中药组成。兼有行气温中、益气化痰之效,因此对肿瘤患者具有扶正及祛邪两方面作用。临床多用于治疗脾胃气虚型消化系统疾病<sup>[53]</sup>。现代药理学研究<sup>[54]</sup>表明,该方主要成分具有增强机体免疫力及抗肿瘤的作用。洪文文等<sup>[20]</sup>在香砂六君子汤对进展期胃癌化疗患者免疫功能的影响中,通过观察并比较两组患者治疗前后免疫功能( $CD_3^+$ 、 $CD_4^+$ 、 $CD_8^+$ 、 $CD_{19}^+$ 、 $CD_4^+/CD_8^+$ )、细胞因子(IL-2、IL-6、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ )、中医症状及生命质量评分、不良反应(血常规、肝肾功、心电图)等指标变化,结果发现,香砂六君子汤可提高化疗患者机体免疫功能,改善生命质量、减轻胃肠道反应。

#### 4.6 参芪扶正注射液

该方由人参、黄芪提取物组成,具有扶正固本、增强免疫及抗疲劳的功效。现代药理学研究<sup>[55]</sup>表明,该方主要成分具有协调化疗药物调节机体免疫功能、增强抗肿瘤活性的作用;同时具有抗氧化应激、抗衰老、保肝、利尿、降压和抗菌作用。赵莉娟等<sup>[56]</sup>在参芪扶正注射液联合EOX新辅助化疗治疗进展期胃癌患者的研究中,通过观察并比较2组患者治疗前后免疫功能( $CD_3^+$ 、 $CD_4^+$ 、 $CD_8^+$ 、 $CD_4^+/CD_8^+$ )、临床疗效(R0切除率、术后分期)、胃肠道反应等指标变化,发现参芪扶正注射液联合EOX新辅助化疗可提高患者免疫力及手术切除率,且不良反应发生率较低,值得临床推广。

韩龙才等<sup>[57]</sup>在参芪扶正注射液在进展期胃癌化疗过程中对患者免疫功能的影响中,通过观察并比较2组患者治疗前后近期疗效(CR、PR、SD、PD、ORR、DCR)、免疫功能( $CD_3^+$ 、 $CD_4^+$ 、 $CD_8^+$ 、 $CD_4^+/CD_8^+$ )、毒副作用及程度(胃肠道反应、骨髓抑制、神经毒性)等指标变化,发现参芪扶正注射液新辅助化疗可降低不良反应、提高患者免疫功能及化疗耐受性、改善生存质量,临床疗效显著。同时,大量研究<sup>[58-60]</sup>也发现,参芪扶正注射液可改善胃癌术后患者的免疫功能,减低并发症及不良反应的发生,安全性较高,有利于提升患者的生存质量,具有临床应用以及推广的价值。

## 5 结语

肿瘤免疫微环境与胃癌的发生、发展密切相关,对免疫微环境的有效干预,可达到抗癌目的。中医药疗法是我国治疗癌症的特色手段,中医药防治癌症不再局限于癌细胞本身,更侧重于调控肿瘤赖以生存的内环境,尤其重塑肿瘤免疫微环境。通过调节多种免疫细胞及分子,使癌细胞没有生存环境而产生凋亡或自噬。本研究发现,益气扶正解毒类中药复方联合NAC治疗局部进展期胃癌主要是通过上调 $CD_3^+$ 、 $CD_4^+$ 、 $CD_{16}^+$ 、 $CD_{19}^+$ 、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-2等表达水平,增加IgG、IgM、IgA及补体含量和下调 $CD_8^+$ 、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10表达水平来增强胃癌患者机体免疫细胞及分子介导的免疫监控功能,克服免疫抑制,抑制免疫逃逸,建立正常的免疫机制,从而改变其肿瘤免疫微环境,进而进一步降低胃癌患者肿瘤的复发转移、改善胃癌患者的临床证候、延长胃癌患者生存期和提高生存质量;同时益气扶正解毒类中药复方联合NAC治疗局部进展期胃癌也可通过减轻放化疗毒副作用来增强抗癌效果;本综述还发现益气扶正解毒类中药抗肿瘤疗效确切,且安全性良好(见图1)。

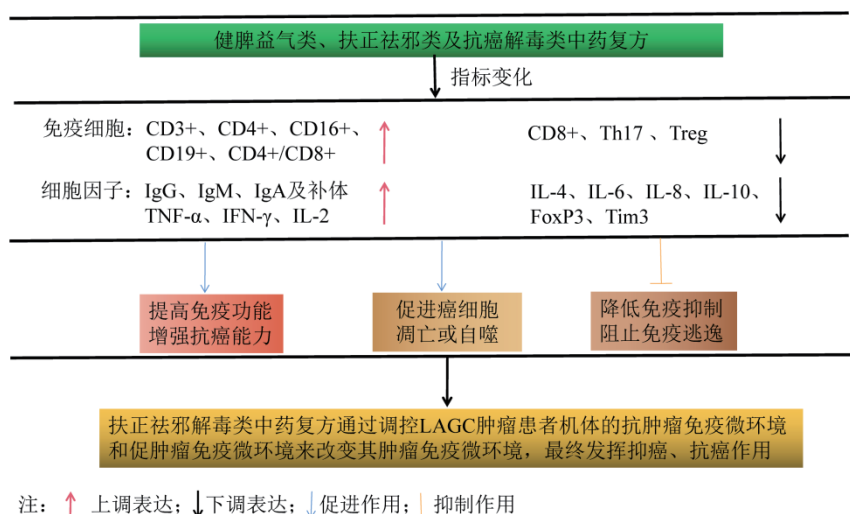


图1 中药复方对胃癌肿瘤免疫微环境的调控机制

因此，临床上要充分发挥中医药在治疗肿瘤上的优势，结合患者自身情况，制定最佳治疗方案，运用中西医结合的方法去造福癌症患者。然而目前的临床研究仍有一些不足之处：①研究所纳入的中药复方多源于经典医籍或团队临床实践，以临床观察类居多，且临床观察样本量较小，缺乏多中心、大样本量随机试验的验证实验。②肿瘤免疫微环境是一个复杂的混合体，涉及多种免疫细胞及细胞因子，肿瘤免疫微环境在胃癌发生、发展及转归中的具体作用机制有待进一步探究。③中药复方成分复杂，治疗胃癌具有多途径、多靶点、多环节等特点，中药复方调控肿瘤免疫微环境的机制考虑需要进一步通过体内外实验进行更深入的研究去支持。④本综述虽然发现中药复方对进展期胃癌患者的化疗具有显著的增效减毒作用，可能是通过调控机体的肿瘤微环境来实现的，但具体分子机制未明。未来将不断深入探究肿瘤免疫微环境在胃癌进程中发挥的作用，全面分析中医药调控胃癌肿瘤免疫微环境的机制，使中医药防治胃癌更标准化、规范化，为临床治疗提供循证医学依据。

#### 参考文献：

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel L, et al. Global Cancer Statistics 2020: Globocan Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA-Cancer J Clin, 2021, 71 (3): 209-249.
- [2] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer Statistics for the Year 2020: An Overview[J]. Int J Cancer, 2021, 149 (4): 778-789.
- [3] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7 (2): 1-14.
- [4] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer Statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66 (2): 115-132.
- [5] Smith DD, Schwarz RR, Schwarz RE. Impact of Total Lymph Node Count on Staging and Survival After Gastrectomy for Gastric Cancer: Data from a Large US-population Database[J]. J Clin Oncol, 2005, 23 (28): 7114-7124.
- [6] Ajani JA, Bentrem DJ, Besh S, et al. Gastric Cancer, Version 2.2013: Featured Updates to the NCCN Guidelines[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2013, 11 (5): 531-546.
- [7] Chongqing T, Liubao P, Xiaohui Z, et al. Cost-utility Analysis of the Newly Recommended Adjuvant Chemotherapy for Resectable Gastric Cancer Patients in the 2011 Chinese National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer[J]. Pharmacoeconomics, 2014, 32 (3): 235-243.
- [8] Kang WM, Meng QB, Yu JC, et al. Factors Associated with Early Recurrence after Curative Surgery for Gastric Cancer [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21 (19): 5934-5940.

- [9] 朱秋涛. 进展期胃癌新辅助化疗的临床疗效研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2020.
- [10] 王胤奎, 王宇宸, 陕飞, 等. 基于临床分期探索胃癌新辅助化疗潜在获益人群的单中心回顾性研究[J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(2): 152-157.
- [11] 谢晓东, 强永虎, 刘沈林, 等. 健脾养胃方联合新辅助化疗对胃癌患者临床疗效的影响及机制研究[J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(2): 198-204.
- [12] 卢伟, 沈政洁, 程海波. 运用癌毒病机理论辨治胃癌的探析[J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(2): 101-103.
- [13] 苏羚子, 焦丽静, 许玲. 中医药治疗胃癌临床研究进展[J]. 世界临床药物, 2021, 42(5): 335-339.
- [14] 邢增智, 李帅, 陈园园, 等. 中药复方协同化疗治疗进展期胃癌的研究进展[J]. 四川中医, 2019, 37(2): 218-222.
- [15] 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瘀毒结证患者的疗效观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(8): 176-182.
- [16] 唐继云, 李东芳. 从健脾论治胃癌研究进展[J]. 中医药导报, 2015, 21(6): 72-75.
- [17] 陈希琦, 解广东, 荣宝海, 等. 中医药调控胃癌免疫细胞的研究进展[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2022, 28(3): 425-428.
- [18] 李杰, 郭秋均, 林洪生. 中医药对肿瘤免疫抑制微环境的调控作用及分子机制研究[J]. 世界中医药, 2014, 9(7): 845-850, 856.
- [19] 谢晓妹, 赵唯含, 冉静纯, 等. 基于肿瘤免疫微环境的胃癌中医药防治[J]. 中医学报, 2019, 34(11): 2329-2334.
- [20] 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.
- [21] 鲁晓娜, 黄雯洁, 舒鹏. 健脾养胃法治疗胃癌作用及机制研究进展[J]. 环球中医药, 2020, 13(11): 1991-1995.
- [22] Aan CA, Nicoile J, Vijay KK. Lag-3, Tim-3, and Tigit: Co-inhibitory Receptors with Specialized Functions in Immune Regulation[J]. Immunity, 2016, 4(5): 989-1004.
- [23] 刘惠, 周晋华. 八珍汤在提高恶性肿瘤患者免疫功能方面疗效Meta分析[J]. 中医药临床杂志, 2019, 31(1): 88-93.
- [24] 魏海梁, 李京涛, 闫曙光, 等. 八珍汤治疗恶性肿瘤化疗后白细胞减少症临床研究[J]. 陕西中医, 2018, 39(11): 1508-1510.
- [25] 魏海梁, 李京涛, 闫曙光, 等. 八珍汤加减联合FOLFOX6方案用于进展期胃癌术前化疗的临床观察[J]. 现代中医药, 2018, 38(6): 64-67.
- [26] 吴丹, 郑晶晶, 罗德胜, 等. 八珍汤加减方在老年进展期胃癌新辅助化疗中的疗效及其意义[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2020, 26(4): 706-710.
- [27] 白璐, 苏锐, 权兴苗, 等. 八珍汤加减对胃癌新辅助化疗患者营养状况和免疫功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(11): 117-122.
- [28] 禹雯琦, 孙珏, 周诣, 等. 四君子汤及加味方治疗恶性肿瘤的临床及基础研究进展[J]. 上海中医药大学学报, 2017, 31(5): 95-101.
- [29] 谢贵萍. 黄芪四君子汤增强进展期胃癌术前辅助化疗敏感性及相关机制的初步研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [30] 谢贵萍, 何娅妮, 翟兢, 等. 黄芪四君子汤增强进展期胃癌术前辅助化疗敏感性的临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(3): 1810-1814.
- [31] 贾磊, 张跃强. 八珍汤加减对肺癌化疗后骨髓抑制的影响[J]. 北方药学, 2018, 15(1): 53.
- [32] 刘军灵, 刘永叶, 郑振东. 自拟补气养血方对局部进展期胃癌化疗相关性骨髓抑制的疗效观察[J]. 实用中医内科杂志, 2020, 34(12): 26-29.
- [33] 许飞, 李学军. 白术的抗肿瘤作用及临床应用研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(8): 798-801.
- [34] 张斌. 参苓白术散加减联合化疗治疗中晚期胃癌的临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(16): 123-125.
- [35] 袁涛. 参苓白术散联合化疗治疗进展期胃癌的临床观察[J]. 光明中医, 2017, 32(10): 1490-1491.
- [36] 蔡照弟. 参苓白术散对胃癌术后化疗生活质量及CD<sub>3</sub><sup>+</sup>和CD<sub>4</sub><sup>+</sup>的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(9): 675-677.
- [37] 李华, 郭丽, 憨宾, 等. 参苓白术散化裁对胃癌术后化疗患者肠道菌群、肠屏障和免疫功能的调节作用分析[J]. 肿瘤药学, 2020, 10(4): 477-482.
- [38] 马家宝, 杨正腾. 全蝎、蜈蚣、蟾酥和土鳖虫抗肿瘤作用研究进展[J]. 中医药导报, 2021, 27(5): 65-



- 67, 72.
- [39] 王治阳, 唐素勤. 白毛藤化学成分的研究[J]. 中成药, 2019, 41 (12): 2928-2932.
- [40] 高冬冬, 张静, 李华华. 蟾皮莪术汤辅助化疗治疗胃癌的疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16 (12): 2329-2333.
- [41] 李丹, 刘延庆. 金龙胶囊抗肿瘤的研究进展[J]. 湖北中医杂志, 2018, 40 (8): 57-60.
- [42] 周庆斌, 黄喜锋, 蒋鹏飞. 金龙胶囊联合化疗对胃癌患者生活质量和免疫功能的影响[J]. 云南中医学院学报, 2017, 40 (6): 26-29.
- [43] 李雨, 田静彬. 金龙胶囊联合多西他赛表柔比星环磷酰胺方案在胃癌新辅助化疗中应用效果[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19 (9): 193-195.
- [44] 赵丹, 甄凤玲, 宋一明, 等. 自拟扶正祛邪解毒方联合新辅助化疗治疗乳腺癌并子宫内病变疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28 (17): 1908-1910, 1921.
- [45] 付颖. 自拟扶正祛邪解毒汤对老年急性髓系白血病患者免疫功能与骨髓抑制的影响[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2021, 5 (4): 103-105.
- [46] 李秀花. 自拟扶正祛邪解毒方联合新辅助化疗治疗胃癌的效果及对患者免疫功能的影响[J]. 中医临床研究, 2021, 13 (16): 112-114.
- [47] 文政伟, 万春霞, 何均辉, 等. 健脾扶正方对接受新辅助化疗胃癌患者近期疗效和免疫功能的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29 (1): 14-18.
- [48] 奚肇宏, 夏军权, 滑永志. 益气健脾法治疗脾胃虚弱型青年慢性萎缩性胃炎的疗效观察[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2020, 28 (1): 8-11.
- [49] 罗亚娟, 岳红梅, 何含含. 中药在抗肿瘤综合治疗中的作用[J]. 东南大学学报(医学版), 2016, 35 (2): 289-291.
- [50] 刘雪丽, 周学锋, 王君瑜, 等. 中药抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 中国药师, 2016, 19 (6): 1158-1162.
- [51] 李冀, 尹柏坤, 邓夏焯, 等. 补中益气汤实验研究及临床应用进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23 (8): 6-10.
- [52] 李航, 潘立群. 中药联合新辅助化疗治疗进展期胃癌的临床研究[J]. 江苏中医药, 2006, 27 (3): 25-27.
- [53] 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.
- [54] 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.
- [55] 张健峰, 程淼, 徐叶峰, 等. 参芪扶正注射液联合化疗对进展期胃癌患者免疫功能影响的Meta分析[J]. 浙江中西医结合杂志, 2019, 29 (10): 860-864.
- [56] 赵莉娟, 许软成. 参芪扶正注射液联合EOX新辅助化疗对进展期胃癌患者的治疗效果[J]. 河南医学研究, 2017, 26 (23): 4337-4338.
- [57] 韩龙才, 韩娜, 刘远廷, 等. 参芪扶正注射液在进展期胃癌化疗过程中对患者免疫功能的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16 (11): 158-160.
- [58] 苏丽娟. 参芪扶正注射液应用于进展期胃癌化疗中对患者免疫功能的影响[J]. 医学理论与实践, 2019, 32 (5): 686-687.
- [59] 胡培. 参芪扶正注射液对进展期胃癌化疗患者免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26 (3): 292-294.
- [60] 郭运来, 全晓红. 参芪扶正注射液在进展期胃癌化疗过程中对患者免疫功能的影响[J]. 世界中医药, 2015, 10 (6): 859-861.

(收稿日期 2022年9月7日 编辑 王丹)