Advances in Clinical Medicine 临床医学进展, 2024, 14(3), 1360-1368
Published Online March 2024 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/acm
https://doi.org/10.12677/acm.2024.143852

Hans汉斯

中医中药治疗结直肠癌的研究进展

雷　雪[1]，张俐佳[2]，尹新宇[1]，李晓琴[1]，刘松江[2*]

[1]黑龙江中医药大学研究生院，黑龙江 哈尔滨
[2]黑龙江中医药大学附属第一医院，黑龙江 哈尔滨

收稿日期：2024年2月25日；录用日期：2024年3月19日；发布日期：2024年3月26日

摘　要

结直肠癌(Colorectal Cancer, CRC)是一种临床常见的消化道恶性肿瘤。近年来CRC的发病率和死亡率逐年增加，对于CRC的临床治疗也趋于多样化。西医治疗主要以手术、化疗、放疗、靶向治疗等为主，然而西医治疗后的并发症及治疗中的不良反应严重影响患者的生存质量。越来越多的研究表明中医中药对放疗、化疗可以起到减毒增效的作用，中药主要通过诱导肿瘤细胞凋亡、抑制细胞增殖与肿瘤血管生成、调控信号传导通路和肿瘤微环境等方式作用于CRC。本文就中医中药治疗CRC的机制及临床研究概况作综合阐述，为未来的深入研究提供参考。

关键词

中医中药，肿瘤，结直肠癌，综述

Research Progress of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Colorectal Cancer

Xue Lei[1], Lijia Zhang[2], Xinyu Yin[1], Xiaoqin Li[1], Songjiang Liu[2*]

[1]Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang
[2]The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Feb. 25th, 2024; accepted: Mar. 19th, 2024; published: Mar. 26th, 2024

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is a clinically common malignant tumor of the digestive tract. The morbid-

*通讯作者。

文章引用: 雷雪, 张俐佳, 尹新宇, 李晓琴, 刘松江. 中医中药治疗结直肠癌的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 1360-1368. DOI: 10.12677/acm.2024.143852

ity and mortality of CRC have increased year by year in recent years, and the clinical treatment of CRC also tends to diversify. Western medical treatment is mainly based on surgery, chemotherapy, radiotherapy, targeted therapy, etc., however, complications after Western medical treatment and adverse reactions in treatment seriously affect the quality of patient survival. An increasing number of studies have shown that TCM can exert an attenuated and synergistic effect on radiotherapy and chemotherapy, and TCM mainly acts on CRC by inducing tumor cell apoptosis, inhibiting cell proliferation and tumor angiogenesis, regulating signaling pathways and the tumor microenvironment. This article provides a comprehensive illustration of the mechanism and clinical research profile of traditional Chinese medicine (TCM) for the treatment of CRC, and provides a reference for future in-depth studies.

Keywords

Traditional Chinese Medicine, Tumor, Colorectal Cancer, Overview

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).
http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Open Access

1. 引言

结直肠癌(Colorectal Cancer, CRC)是来源于肠道黏膜、穿透黏膜肌层并浸润到黏膜下层或更深层结构的上皮恶性肿瘤。据全球肿瘤流行病统计数据(GLOBOCAN 2020)估计，CRC 在全球的发病率和死亡率分别位于所有恶性肿瘤的第三位和第二位[1]。随着生活方式的改变、人口老龄化和肥胖症的增加，CRC 发病率逐年上升且趋于年轻化，1990~2019 年结直肠癌疾病负担变化及未来趋势预测研究显示，35~39 和 40~44 岁年龄组的结直肠癌发病率上升趋势最显著[2] [3]。

通过现代医学对 CRC 的发病机制、治疗方法、预后等方面的研究，其治疗方法越来越多样化，为患者提供了更多的选择与机会。目前，西医治疗 CRC 主要采用手术、化疗、放疗、靶向治疗等方法，由于肿瘤患者病症的复杂多样性不仅来源于肿瘤本身，也与相关治疗所带来的副反应、耐药等情况息息相关，所以并没有起到很好的改善效果。中医治疗从核心病机出发，以人为本，在肿瘤的辅助治疗、症状改善、提高机体免疫力等方面展现出一定的优势。研究发现，与未服用中药的 II、III 期结直肠癌相比，服用 1 年以上中药可以降低 10%复发转移率，且中药使用时间延长与生存结局改善相关，表明中医中药对结直肠癌的治疗效果具有显著性[4]。对此，本文就近年来中医中药对结直肠癌的治疗研究进展做出综述。

2. 中医学对结直肠癌的认识

在中医学中，CRC 归属于“癌病”范畴，与历代文献中的“积聚”、“肠覃”、“脏毒”等疾病相对应[5]。中医认为其由内外因素共同作用引起[6]。《景岳全书》中云：“凡脾肾不足及虚弱失调之人，多有积聚之病”，肾为先天之本，脾为后天之本，正气不足，加之受致癌因素影响，邪易滞留而致病[7]。《灵枢·水胀》亦云：“肠覃何如？岐伯曰：寒气客于肠外与卫气相搏，气不得荣，因有所系，僻而内着，恶气乃起，瘕肉乃生。始生也，大如鸡卵”[8]。现代中医学者多认为 CRC 的病因复杂，可因先天不足、后天失养、情志失调、饮食不节、外感寒湿毒邪等引起。其病位在大肠，一般认为与脾、肝、肾密切相关。脾为后天之本，为气血生化之源；大肠为六腑之一，泻而不藏，以通为用、以降为顺；饮食不节，痰湿内生，痰湿阻碍脾之健运、阻碍气血运行，导致痰等湿邪气积于肠道；肾为先天之本且肾主闭

藏，肝主疏泄，情志失调，气机郁结，肝之疏泄影响肾之闭藏，肾精不足无以温化痰湿，日久伤及正气，无力驱邪，致使痰湿等邪气郁滞而成癌毒。

目前对于 CRC 的辨证分型尚未有统一标准。有学者通过对临床试验及名老中医经验的文献统计研究，发现对 CRC 的辨证分型以气血两虚证最为多见，其次是瘀毒蕴结证、脾肾两虚证[9]。安振涛等[10]对 383 篇论文中的 CRC 中医证型进行了分析，结果发现 CRC 发生、发展的主要病理机制与脾气虚弱、湿热内蕴、气血两虚、肝肾阴虚、气滞血瘀和脾肾阳虚等相关。葛青云等[11]研究发现目前 CRC 中医证型以瘀毒内结、气血不足、脾肾两虚、湿热蕴结、肝肾亏虚为主。王贝贝等[12]研究晚期 CRC 围化疗期的中医证型演变规律，发现患者化疗前湿热下注、痰瘀毒结实证多见，化疗后脾虚痰湿证增加明显，其次肝肾阴虚、气血两虚、脾肾阳虚证。李景格等[13]通过大量查阅文献发现放化疗后 CRC 患者中医证型多由实转虚，以脾肾亏虚为主，术后多见气血亏虚之证。从文献的研究中可以发现，大多数 CRC 患者与“脾虚”密切相关，可兼有肾虚、湿热、痰凝、气滞、血瘀等证型，所以“本虚标实”、“以虚为主”是 CRC 中医辨证的主要特点。

3. 中医药治疗结直肠癌的机制

3.1. 诱导肿瘤细胞凋亡和抑制增殖

细胞凋亡是细胞主动自杀的过程，机体通过清除体内衰老及畸形细胞来维持内环境的平衡，贯穿于整个生命活动过程中，是基本生命现象；细胞增殖是细胞通过分裂的方式产生新的细胞以补充体内死亡及衰老的细胞，是生物的重要生命体征；当机体细胞增殖与凋亡失去平衡可能会导致“肿瘤样”疾病发生[14]。随着科技的发展，中医中药治疗肿瘤的有效性越来越被看好，同时中药治疗 CRC 的有效成分和作用机制也有了更多的发现。

丁香具有抗菌、抗病毒的特性，有研究采用 HT-29 裸鼠移植瘤模型探索丁香乙酸乙酯提取物及其活性成分在体内作用，发现乙酸乙酯在抑制结肠癌异种移植瘤生长方面优于化疗药物 5-氟尿嘧啶，显著抑制结肠癌 HT-29 细胞及其移植瘤的生长，可以促进 G0/G1 细胞周期阻滞并诱导细胞凋亡[15]。曹光秀等[16]研究发现，从雷公藤根皮中提取的去甲泽拉木醛在体内外均能显著抑制 CRC 的生长，其作用机制可能与抑制细胞周期和诱导细胞凋亡相关，为 CRC 的临床治疗提供了新的策略。槐耳颗粒来源于真菌槐耳，其主要活性成分是多糖蛋白，具有抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭、逆转肿瘤细胞耐药性、提高免疫细胞的杀伤能力、抑制肿瘤血管形成等作用，可通过调节凋亡相关基因阻滞细胞周期诱导肿瘤细胞凋亡[17]。窦金霞等[18]研究显示槐耳颗粒和山药提取物均可降低结肠癌 HT-29 细胞中 CD133+细胞的比例，说明这两种药物对结肠癌发生发展均具有抑制作用。黄花败酱是治疗胃肠恶性肿瘤的重要中药，有研究表明黄花败酱能降低细胞周期蛋白 D1 和细胞分裂蛋白激酶 4 (CDK4)在体内外的表达，并通过 G1/S 细胞周期停滞抑制 CRC 的细胞增殖[19]。

3.2. 调控信号传导通路

细胞信号传导异常，常导致恶性细胞快速增殖、无限生长肿瘤[20]。中医药(中药或复方)可以选择性阻断不同信号传导通路，破坏其自控性生长调节机制，具有选择性强、多途径、多靶点的机制和优势，近年来研究发现，Notch、Hippo、Keap1/Nrf2/ARE、HGF/c-Met、AMPK 等通路以达到治疗 CRC 的目的[21]。

白花蛇舌草具有免疫调节、抗肿瘤、镇痛解毒等功效，其提取物可减弱细胞中 YAP1、肿瘤坏死因子(TNF)-α 蛋白表达、抑制 HCT-8 细胞增殖，其通过抑制 Hippo/YAP 信号通路，促进 HCT-8 细胞凋亡，以达到治疗 CRC 的目的[22]。黄芩苷是从黄芩中提取的一种黄酮，具有抗炎、抗病毒、保肝等多种药理作用，研究发现黄芩苷能抑制人结肠癌 SW480 细胞的增殖，促进其凋亡，对结肠癌有一定的抑癌作用，

而这种作用可能是通过对细胞中 Notch 通路的负性调节而发挥的[23]。有学者研究发现从三七中获得的人参皂苷 Rh4，能够通过诱导 G0/G1 期阻滞，胱天蛋白酶依赖性凋亡和自噬细胞死亡而有效抑制 CRC 细胞的增殖，但对正常结肠上皮细胞没有明显的细胞毒性，其还可以通过激活 CRC 细胞中的活性氧(ROS)/c-Jun 氨基末端激酶(JNK)/p53 途径触发凋亡和自噬[24]。简小兰等[25]研究发现，健脾消癌方(人参、薏苡仁、莪术、郁金、半枝莲、重楼)是治疗 CRC 的效验方，全方配伍精要，攻补兼施，共奏益气健脾，化瘀解毒之功，能够抑制细胞迁移及侵袭，并下调细胞内基质金属蛋白酶 22 (Matrix Metalloproteinase-2, MMP-2)、基质金属蛋白酶 9 (Matrix Metalloproteinase-9, MMP-9)蛋白表达水平，从而抑制 HCT116 细胞迁移与侵袭力达到治疗效果。焦蕉等[26]也研究发现健脾消癌方抑制结肠癌侵袭的作用机制可能与 Hox 转录本反义基因间 RNA (lncRNA HOTAIR)/酪氨酸蛋白激酶 2 (JAK2)/信号传导及转录激活因子 3 (STAT3)信号通路密切相关。

3.3. 抑制肿瘤血管生成

血管的生成在肿瘤生长和扩散过程中起着关键的作用，是肿瘤细胞营养物质输送通道，因此调节血管是治疗肿瘤的重要策略。

龙葵的有效成分龙葵碱具有良好抗癌效果，杨雪峰等[27]研究证实龙葵碱与 VEGF 抗体联用能有效抑制结肠癌 HT-29 细胞的血管生成，达到抗肿瘤的目的。毛丹等[28]发现健脾解毒方提取物能够通过影响 mTOR-HIF-1α-VEGF 信号通路抑制 CRC 肿瘤血管形成达到抑制 CRC HT-29 细胞增殖的效果。金彤等[29]研究发现加味四君子汤(人参、茯苓、白术、甘草、半枝莲、石斛)能够对 H22 荷瘤小鼠移植瘤血管生成形成抑制，其作用机制可能与降低肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、肿瘤组织血管内皮生长因子(VEGF)、血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR2)的表达水平有关。王启娟等[30]研究发现，仙连解毒方能够通过抑制肿瘤相关内皮细胞(CRE)增殖和迁移从而调节血管生成素 2 (Ang2)信号轴并恢复血管稳态，表明其具有抑制 CRC 转移的功能。

3.4. 调控肿瘤微环境

肿瘤微环境与肿瘤细胞的关系类似于“种子与土壤”的关系，肿瘤细胞的增殖、凋亡和侵袭等都受到肿瘤微环境的影响。肿瘤微环境主要包括肿瘤相关成纤维细胞以及细胞外基质，且更趋于低氧/缺氧和偏酸性环境，有些抗肿瘤中药可以减轻肿瘤微环境中的乏氧状态并且诱导肿瘤细胞发生自噬，从而阻断其生长和分化[31] [32]。有研究提出[33]姜黄素提取物可抑制抗凋亡蛋白髓样细胞白血病-1 (MCL-1)、缺氧诱导因 1α (HIF-1α)和 VEGF 的表达，改善肿瘤细胞微环境，从而降低侵袭和转移的风险。农巧红等[34]发现艾迪注射液(人参、黄芪、刺五加、斑蝥等中药组成的多成分中药复方制剂)联合化疗可以降低 CRC 患者外周血 CD4+、CD25+与 Foxp3+调节性 T 细胞的比例，增加 IL-2、IL-17 等含量，降低相关细胞因子如 TGF-β、IL-10 和 IL-6 含量，来调节免疫功能，避免免疫逃逸。

4. 中医中药治疗结直肠癌的临床研究概况

4.1. 中医药配合手术

手术是治疗 CRC 的主要手段，可以精准切除肿瘤。但中医认为手术耗伤气血，血亏则气机不畅以致血瘀等邪毒内生，成为肿瘤复发的根源，术后联合中医辨证施治，可以起到增强免疫力、诱导肿瘤细胞分化、促进肿瘤细胞凋亡等作用，对患者的远期治疗效果有积极的影响[35]。有研究发现，桃红四物汤能够提升综合疗效，可以有效改善结肠癌术后患者疼痛及免疫逃逸的功能[36]。史曦凯等[37]研究发现，大肠癌根除术患者在华蟾素用药后，可提高机体免疫力以及肿瘤细胞清除力，用在手术过程中，能够有效防止术后肿瘤复发转移。庄学山[38]对 147 例大肠癌术后患者进行临床研究，发现扶正健脾汤联合化疗可

以发挥协同作用，减毒增效，有利于维持大肠癌术后患者的免疫平衡，改善治疗效果与生活质量。一组回顾性病例分析研究发现，CRC 患者术后在常规护理基础上，加用耳贴及艾灸治疗后 VAS 评分较低；提示耳穴贴压(穴神门、直肠等穴位)及艾灸(会阳、承山、孔最、二白等穴位)可缓解患者术后疼痛，减轻患者机体应激反应，稳定患者生理指标，有利于患者康复[39]。

手术后患者容易出现便秘、腹泻、肠梗阻、出血等并发症，针对这些症状西医治疗措施主要包括肛门灌洗、服用益生菌、使用止泻药等，但这些治疗手段仍具有一定局限性，疗效欠佳。中医药在辩证治疗术后并发症方面具有不错的效果，可以有效的改善患者生存质量。茅伟达等[40]将 104 例结肠癌术后急性腹泻患者分为对照组与观察组，对照组予以盐酸洛哌丁胺胶囊治疗，观察组在对照组基础上给予健脾止泻汤联合针灸治疗，结果提示健脾止泻汤联合针灸治疗可改善胃肠激素，减轻肠黏膜屏障的损害，有效且安全地改善了患者的症状。苗青旺[41]应用通腑活血汤治疗结肠癌术后急性炎症性肠梗阻，发现其可以促进患者胃肠功能恢复，减轻炎性反应，缩短病程。徐伟伟[42]对比观察了中药保留灌肠(中药方组成为大黄 30 g，芒硝 20 g，木香 8 g，莱菔子 20 g，厚朴 20 g，枳实 12 g，党参 15 g，黄芪 20 g，丹参 15 g，半夏 6 g)与单纯生理盐水灌肠治疗对 CRC 术后患者的治疗效果，结果发现使用中药保留灌肠法的患者恢复肠鸣音及排便排气的时间较早，可显著降低患者血清肿瘤标志物水平，其治疗效果明显优于单纯生理盐水灌肠。季晓亮等[43]将针灸、艾灸、穴位贴敷等中医适宜技术应用于结肠癌术后的康复治疗中，针灸取内关、合谷、郄门等穴位，艾灸取关元、足三里等穴位，穴位贴敷取神阙、天枢、大横、气海、中脘等穴位，结果提示中医适宜技术能减轻患者术后疼痛，促进胃肠道功能恢复，取得了较好的临床疗效，并且大大缩短了住院时间，降低了治疗费用，提升了患者的生活质量。

4.2. 中医药配合化疗

化学治疗是一种全身性治疗手段，应用适宜的化疗药物能控制肿瘤细胞的增殖、浸润、转移与诱导肿瘤细胞凋亡，从而达到抗肿瘤的目的，但同时也会对正常细胞造成不同程度的损伤。

中医认为，化疗药物会损伤人体正气，出现津液气血受损、肝脾失调、肝肾亏损、脏腑功能失调，伤及骨髓。中医药联合化疗可降低化疗不良反应的发生率，提高化疗完成率。有研究表明，中药组方在 CRC 术后化疗中可以提高患者的免疫力，还可以改善化疗后恶心、呕吐、大便异常等胃肠功能紊乱及其他毒副作用[44] [45] [46]。宋韬等[47]运用香砂六君子汤联合 FOL-FOX4 方案治疗腹腔镜下结肠癌根治术后患者，对照组患者术后给予 FOL-FOX4 方案化疗，治疗组在对照组治疗的基础上加服香砂六君子汤，连续治疗 6 个月，结果显示治疗组细胞因子水平、KPS 评分高于对照组，同时恶心呕吐、腹痛腹泻、便秘等不良反应较对照组也有所降低，总有效率为 85.71% (30/35)。

中医药在调控 CRC 多药耐药方面也有广泛的应用。对于晚期及复发的 CRC 患者来说，化疗是主要的治疗手段，但肿瘤细胞会对化疗药物产生耐药性，与此同时肿瘤细胞也会对其他的化疗药物产生交叉抗药性，也就造成了多药耐药。因此，逆转多药耐药是控制疾病发展、改善患者预后的有效手段。中药单体源于天然中药，其逆转 CRC 多药耐药的作用机制主要有影响 ATP-结合盒转运蛋白的表达、调节相关酶系统的活性、促进细胞凋亡、诱导细胞自噬等，能够增强化疗的治疗效果[48]。已有研究发现健脾解毒方可以通过抑制 NF-κB 介导的 Nrf2/MRP2 信号通路，来逆转 CRC 的多药耐药[49]。苦参碱可通过抑制 NF-κB 信号通路，抑制上皮—间质转化(EMT)转化，从而逆转结肠癌多药耐药[50]。黄晓伟等[51]发现肠胃清、至真方、左金丸等主要复方，白花蛇舌草、徐长卿等中药，以及苦参碱、姜黄素、吴茱萸碱等中药单体都具有逆转大肠癌多药耐药的作用。

4.3. 中医药配合放疗

放疗目前在结肠癌治疗中虽然应用较少，但作为直肠癌手术的辅助手段，可以有效降低局部复发率、

降低淋巴结转移率、提高手术切除率等[52] [53] [54]，但其所用的放射性核素易对周围正常组织产生较大的伤害，易发生放射性肠炎、放射性皮炎、尿路损伤等并发症[55]，对患者的生存质量产生一定的影响，还容易使患者的依从性下降而影响预后。中医联合放疗不仅能提高放疗疗效，还可以改善患者因放疗引起的各种局部症状及全身的反应。张秋实等[56]研究发现补中益气汤加减联合针灸治疗可以有效提高患者生存质量。赵霞[57]选取 120 例在放疗中出现放射性皮炎的直肠癌患者作为研究对象，结果发现，接受银花甘草汤联合康复新液对放射性皮炎的治疗效果优于单于三乙醇胺乳膏，由此可推断，银花甘草汤联合外用康复新液能够进一步改善直肠癌放疗患者的皮炎症状。付祖德[58]等发现，采用健脾益气化湿方辅助西医常规治疗，能促进患者腹痛、腹泻、便血、里急后重等症状的改善，提升患者的临床疗效。

4.4. 中医药配合分子靶向药物

目前治疗 CRC 的方式除手术、化疗、放疗外，靶向治疗也是一种新型方式，其在细胞分子水平上使药物与致癌位点进行结合，从而起到抑制肿瘤细胞增殖、转移等作用。也正是因为靶向药物作用的靶点具有特异性，故靶向治疗对正常细胞的影响较小，抗肿瘤的效果较好，为患者带来了更多的生存希望。但在靶向治疗过程中也会产生一定的不良反应，如腹泻、恶心呕吐等胃肠不良反应，再如皮肤、口腔黏膜、头发和指甲的损伤等皮肤毒性反应[59]。中医药联合靶向治疗可以进一步强化靶向治疗的效果，同时可以减轻药物不良反应，从而提高患者的生存质量。阿帕替尼是治疗 CRC 常用的靶向药物，通过抗肿瘤新生血管生成的方式抑制肿瘤细胞的生长[60]，赵耀等[61]通过对 82 例脾气虚型晚期结肠癌患者进行临床研究，发现参芪扶正汤联合阿帕替尼治疗可显著缓解患者脘腹胀满、大便溏稀等临床症状，对免疫功能的改善也有显著效果。也有研究显示[62]，阿帕替尼手足综合征患者采用温经通络方熏洗手足，可以减轻疼痛，有效改善症状。多项临床观察研究发现[63] [64] [65]，对于中晚期的 CRC 患者，中药汤剂辅助化疗+靶向治疗可以显著改善患者胃肠道反应、感觉神经毒性等临床症状，并稳定免疫功能，强化治疗效果。

5. 结语与展望

CRC 是临床常见的恶性肿瘤，从癌细胞发展至临床确诊需 5~15 年，其早期症状不明显，部分患者会出现大便隐血、消化不良等症状，随着肿瘤渐渐浸润邻近组织，会出现腹痛、排便习惯改变、便血、腹部肿块、肠梗阻等不同表现，当出现明显的体征或症状时，多已经进展至晚期，严重威胁患者的生命安全[66]。随着临床治疗方式的不断推进，除化疗与放疗外，外科治疗日益微创化、精细化与靶向治疗药物的开发运用，为患者提供了更多的生存机会。近年来，在西医治疗的基础上，中医药对相应毒副反应的预防效果得到了认可，中草药的多种天然产物具有抗癌活性，能够多途径、多层次、多靶点发挥抗癌作用，包括抗增殖、促凋亡、抗转移、抗血管生成等，并调节自噬、逆转多药耐药性、平衡免疫力并增强放化疗疗效[67]。中医药是我国的瑰宝，在治疗 CRC 方面结合现代医学的先进技术与仪器设备，可以相互弥补治疗方式的不足，能够为患者带来更好的效益，但目前还未有一套健全的中西医结合治疗标准，所以如何优化、标准化中西医结合治疗 CRC 的模式，也是未来需要突破的方向。

参考文献

[1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M. Soerjomataram, I., Jemal, A. and Bray, F. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA*: *A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. https://doi.org/10.3322/caac.21660

[2] 毛纯, 陈桂芳, 盘宇洁, 等. 1972-2015 年广州市城区居民结直肠癌发病率和死亡率趋势分析及预测[J]. 中华预防医学杂志, 2021, 55(5): 640-645.

[3] 蓝梅芳, 钟文玲, 林修全, 等. 1990-2019 年福建省结直肠癌疾病负担变化及未来趋势预测[J]. 中国慢性病预防

与控制, 2022, 30(9): 655-661. https://doi.org/10.16386/j.cjpccd.issn.1004-6194.2022.09.004

[4] Xu, Y., Mao, J.J., Sun, L.Y., *et al*. (2017) Association between Use of Traditional Chinese Medicine Herbal Therapy and Survival Outcomes in Patients with Stage II and III Colorectal Cancer: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Journal of the National Cancer Institute*. *Monographs*, **2017**, lgx015. https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgx015

[5] 胡淼, 李灵常, 霍介格. 结直肠癌的中西医结合治疗现状与不足[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2021, 13(2): 117-121.

[6] 周跃, 周燕红, 彭莉. 中药治疗大肠癌的研究进展[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2019, 33(5): 457-460.

[7] 沈琦, 朱津丽, 贾英杰. 《景岳全书》积聚证治探析[J]. 山东中医药大学学报, 2021(2): 191-194.

[8] 张振华, 杨一玖, 花宝金. 花宝金运用半夏泻心汤治疗结肠癌经验[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(12): 6135-613.

[9] 王振祥, 李志刚. 大肠癌的中医证型及理法方药规律研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2019, 17(9): 41-43.

[10] 安振涛, 苏克雷, 王小宁, 霍介格, 朱方石. 大肠癌中医证型分类研究[J]. 长春中医药大学学报, 2014, 30(6): 1108-1110.

[11] 葛青云, 陈玉根. 基于现代文献分析大肠癌中医证型及症状、体征分布规律[J]. 吉林中医药, 2018, 38(6): 625-628.

[12] 王贝贝, 栗书元, 王晓强. 晚期结直肠癌围化疗期中医证型变化研究[J]. 光明中医, 2019, 34(15): 2285-2288.

[13] 李景格, 朱惠蓉, 程悦蕾, 等. 大肠癌在不同治疗阶段中医证候演变规律研究[J]. 河北中医, 2019, 41(4): 624-627.

[14] 马华, 刁永红. 中药对类风湿关节炎滑膜细胞增殖与凋亡的研究[J]. 中国实用医药, 2017, 12(34): 189-190.

[15] Liu, H.Z., Schmitz, J.C., Wei, J.T., Cao, S.S., Beumer, J.H., Strychor, S., Cheng, L.Y., *et al*. (2014) Clove Extract Inhibits Tumor Growth and Promotes Cell Cycle Arrest and Apoptosis. *Oncology Research*, **21**, 247-259. https://doi.org/10.3727/096504014X13946388748910

[16] 曹光秀, 宋奇繁, 谭娇, 刘小东, 史诗. 去甲泽拉木醛对结直肠癌抑制作用的研究[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(2): 78-84.

[17] 贾艳会, 张剑白. 槐耳的抗肿瘤实验研究及临床应用进展[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(7): 989-991.

[18] 窦金霞, 沈娜, 张琳, 陈强. 槐耳颗粒和山药提取物联合 DC-CIK 细胞对结肠癌 HT29 细胞的体外抑制作用[J]. 职业与健康, 2020, 36(11): 1470-1473.

[19] Zhang, M.Y., Sun, G.D., Shen, A., Liu, L.Y., Ding, J.Z. and Peng, J. (2015) *Patrinia scabiosaefolia* Inhibits the Proliferation of Colorectal Cancer *in Vitro* and *in Vivo* via G1/S Cell Cycle Arrest. *Oncology Reports*, **33**, 856-860. https://doi.org/10.3892/or.2014.3663

[20] 侯立强, 赵义军, 杨志欣. 中药治疗结肠癌的药理作用机制[J]. 中医药学报, 2021, 49(6): 118-121. https://doi.org/10.19664/j.cnki.1002-2392.210152

[21] 史孟华, 张相安, 张双喜, 屈海涛. 中医药治疗大肠癌相关信号通路的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(8): 272-282.

[22] 廖德贵, 曾嘉敏, 赖妙玲, 郅程, 唐甜. 白花蛇舌草提取物通过下调Hippo-YAP信号通路促进结肠癌细胞凋亡[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(2): 248-251+284-286.

[23] 梁璐, 严鸣光, 杨秋敏, 林春丽, 郗蕊, 赵嫣嫣. 黄芩苷通过 Notch 通路对人结肠癌 SW480 细胞增殖和凋亡的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(14): 2468-2472.

[24] Wu, Q., Deng, J.J., Fan, D.D., *et al*. (2018) Ginsenoside Rh4 Induces Apoptosis and Autophagic Cell Death through Activation of the ROS/JNK/p53 Pathway in Colorectal Cancer Cells. *Biochemical Pharmacology*, **148**, 64-74. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.12.004

[25] 简小兰, 李克雄, 何凤姣, 蒋益兰. 健脾消癌方及其拆方对肠癌模型裸鼠 mTOR 信号通路的影响[J]. 中国中医药现代远程教育, 2022(1): 140-143.

[26] 焦蕉, 唐麒, 蒋益兰, 李东芳, 刘佳琴, 胡广生. 健脾消癌方通过 lncRNA HOTAIR/JAK2/STAT3 信号通路抑制结肠癌细胞株 HCT116 转移的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(23): 66-71.

[27] 杨雪峰, 邓冬雪, 张桃, 宁伟伟, 郑兴斌, 谢铭. 龙葵碱联合 VEGF 抗体对人结肠癌鸡胚移植模型血管生成的影响[J]. 重庆医学, 2016, 45(3): 342-344+347.

[28] 毛丹, 雷三林, 马进安, 施利, 张绍钒, 黄建华, 刘新义, 丁登峰, 张英进, 冯磊, 张四方. 健脾解毒方对大肠癌肿瘤血管形成相关基因表达的影响[J]. 中南大学学报(医学版), 2016, 41(12): 1297-1304.

[29] 金彤, 陈莉媚, 宁春桃, 林敬明. 加味四君子汤对 H22 荷瘤小鼠移植瘤血管生成的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,

2019, 25(10): 1-7.

[30] 王启娟, 沈卫星, 姜瑞阳, 徐长亮, 沈政洁, 闫秋莹, 孙东东, 程海波. 仙连解毒方维持肿瘤相关血管内皮细胞稳态抑制肿瘤血管新生的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(8): 86-92.

[31] 白立鼎, 张晓雨, 彭雁飞, 边育红, 樊亚东, 陈银潇, 张翟轶, 赵舒武. 中药及其有效成分靶向肿瘤微环境的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(2): 906-910.

[32] 郑集美, 吴飞鹏, 宋素彩, 林开敏, 黄小玲, 陈武进. 抗肿瘤中药对肿瘤微环境免疫调节的研究进展[J]. 亚太传统医药, 2020, 16(6): 185-189.

[33] Lou, S.H., Wang, Y.F., Yu, Z.J., Guan, K.L. and Kan, Q.C. (2018) Curcumin Induces Apoptosis and Inhibits Proliferation in Infantile Hemangioma Endothelial Cells via Downregulation of MCL-1 and HIF-1*α*. *Medicine*, **97**, e9562. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000009562

[34] 农巧红. 艾迪注射液联合 FOLFIRI 方案改善晚期大肠癌免疫功能研究[J]. 吉林医学, 2015, 36(10): 2045-2047.

[35] 蓝菲, 兰晓燕. 中药对大肠癌术后辅助治疗的临床研究[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(3): 144-145.

[36] 焦艺博, 朱丽瑶, 刘征辉. 桃红四物汤对结肠癌术后患者疼痛及免疫功能影响研究[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(11): 105-108.

[37] 史曦凯, 程才, 郭力硕, 宋明君. 华蟾素防治大肠癌术后复发转移临床观察[J]. 深圳中西医结合杂志, 2016, 26(11): 72-73.

[38] 庄学山. 扶正健脾汤联合化疗对大肠癌术后患者的影响[J]. 中外医学研究, 2022, 20(24): 122-126.

[39] 王丽均, 王士兵. 耳穴贴压联合艾灸对肠癌手术患者术后疼痛及胃肠功能恢复的影响[J]. 西部中医药, 2021, 34(7): 131-134.

[40] 茅伟达, 蒋立新, 胡星, 吴菁宙, 黄冠. 健脾止泻汤联合针灸对结肠癌术后急性腹泻患者胃肠功能和胃肠激素的影响[J]. 陕西中医, 2022, 43(10): 1459-1462.

[41] 苗青旺. 通腑活血汤治疗结肠癌术后急性炎症性肠梗阻临床观察[J]. 光明中医, 2022, 37(4): 674-676.

[42] 徐伟伟. 中药保留灌肠对结直肠癌术后干预效果分析[J]. 实用中医药杂志, 2019, 35(5): 536-537.

[43] 季晓亮, 金佳佳, 杨伟刚. 中医适宜技术在结肠癌围术期加速康复中的应用[J]. 中医药管理杂志, 2021, 29(8): 121-122.

[44] 徐萌, 王勇, 张梅, 胡金鹏, 李平. III 期结肠癌术后辅助化疗联合中药治疗的疗效研究[J]. 安徽医学, 2020, 41(3): 273-276.

[45] 黄树民, 许晶. 中药健脾逐瘀法对大肠癌术后化疗患者胃肠功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(24): 6189-6191.

[46] 莫淑婵, 田甜, 吴钟彪. 加味四君子汤辨证治疗结肠癌术后化疗的不良反应效果观察[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(3): 571-574.

[47] 宋韬, 吴煌福, 周颖, 何贵省, 韩华. 香砂六君子汤结合 FOL-FOX4 化疗方案对腹腔镜结肠癌根治术后免疫因子变化研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(5): 186-189.

[48] 徐淞. 中药单体逆转大肠癌多药耐药的研究进展[J]. 中成药, 2018, 40(12): 2728-2731.

[49] 王子元, 孙明瑜, 陈佳, 房振, 梁婷玉, 袁杰, 张璐, 季青, 李琦, 吴丽莉. 健脾解毒方通过 NF-*κ*B/Nrf2/MRP2 信号通路逆转大肠癌多药耐药的作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(7): 3367-3371.

[50] 梁俐, 黎辉, 王莉, 朱华卫, 韩成龙. 苦参碱治疗结直肠癌的作用机制研究进展[J]. 山东医药, 2022, 62(17): 88-90.

[51] 黄晓伟, 沈克平, 胡兵. 中医药对大肠癌多药耐药作用及机制[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(4): 894-897.

[52] Yang, X.Y., Yang, S., Hu, T., *et al*. (2020) What Is the Role of Lateral Lymph Node Dissection in Rectal Cancer Patients with Clinically Suspected Lateral Lymph Node metastasis after Preoperative Chemoradiotherapy? A Meta-Analysis and Systematic Review. *Cancer Medicine*, **9**, 4477-4489. https://doi.org/10.1002/cam4.2643

[53] Chan, T. and Smith, R.K. (2019) History of Neoadjuvant Therapy for Rectal Cancer. *Seminars in Colon and Rectal Surgery*, **30**, 58-62. https://doi.org/10.1053/j.scrs.2019.04.003

[54] Oronsky, B., Reid, T., Larson, C. and Knox, S.J. (2020) Locally Advanced Rectal Cancer: The Past, Present, and Future. *Seminars in Oncology*, **47**, 85-92. https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2020.02.001

[55] 樊建朝, 赵香田. 精准放射治疗技术在直肠癌患者中的应用体会[J]. 医学理论与实践, 2021, 34(1): 67-68.

[56] 张秋实, 丁海波, 韩婷, 李振. 盆腔肿瘤放疗致放射性肠炎的临床治疗探讨[J]. 中国城乡企业卫生, 2019(9):

162-163.

[57] 赵霞. 银花甘草汤联合康复新液外治直肠癌放疗患者肛周放射性皮炎 60 例[J]. 浙江中医杂志, 2020, 55(7): 514.

[58] 付祖德. 健脾益气化湿方辅助治疗在直肠癌放疗所致放射性肠炎中的应用效果[J]. 中国当代医药, 2021, 28(13): 187-189+197.

[59] Mario, L. and Vincent, S. (2018) Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails. *American Journal of Clinical Dermatology*, **19**, 31-39. https://doi.org/10.1007/s40257-018-0384-3

[60] 秦叔逵, 李进. 阿帕替尼治疗胃癌的临床应用专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(9): 841-847.

[61] 赵耀, 冯莉, 杜峰. 参芪扶正汤联合阿帕替尼治疗晚期结肠癌临床研究[J]. 新中医, 2021, 53(24): 127-131.

[62] 崔勇, 张荣香, 刘雯雯. 温经通络方熏洗对阿帕替尼手足综合征的疗效分析[J]. 中国实用医药, 2022, 17(14): 36-39.

[63] 王鑫, 陈光伟, 杨洋, 刘追星. 扶正抗癌方合柴芍六君子汤联合贝伐珠单抗+FOLFOX 方案治疗转移性结直肠癌[J]. 现代中医药, 2020, 40(6): 70-76.

[64] 谢思楠. 贝伐珠单抗联合化疗及中药对晚期大肠癌疗效及安全性的回顾性研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2019.

[65] 胡玥, 王瑞平, 邹玺, 吴存恩, 壮雨雯, 张微. “扶土疏木解毒汤”对晚期大肠癌患者化疗及靶向治疗后免疫功能和生存质量的影响研究——附 30 例临床资料[J]. 江苏中医药, 2022, 54(4): 47-50.

[66] 杜雨, 黄军英, 黄瑶, 杨嘉麟, 马英. 大肠癌高危人群中医体质分布特点[J]. 河南中医, 2021, 41(11): 1734-1738.

[67] Luo, H., Vong, C.T., Chen, H.B., Gao, Y., Lyu, P., Qiu, L., *et al*. (2019) Naturally Occurring Anti-Cancer Compounds: Shining from Chinese Herbal Medicine. *Chinese Medicine*, **14**, Article No. 48. https://doi.org/10.1186/s13020-019-0270-9