

# 健脾化痰方对脾虚痰毒型结直肠癌患者 PPAR $\gamma$ /PTGS2 信号通路及相关因子的影响<sup>Δ</sup>

蒋言涛\*, 宋 卿, 蒋健鸿, 赵兰美, 高静东, 陈 婷<sup>#</sup>(南京中医药大学附属苏州市中医医院肿瘤科, 江苏 苏州 215000)



中图分类号 R979.1;R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2026)02-0145-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.02.003

**摘要** 目的:基于过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )/过氧化物合成酶 2(PTGS2)信号通路,探讨健脾化痰方对脾虚痰毒型结直肠癌患者炎症反应及糖酵解的影响。方法:选取 2024 年 7—12 月该院收治的脾虚痰毒型结直肠癌患者 85 例,采用随机数字表法分为观察组(43 例)、对照组(42 例)。对照组患者给予奥沙利铂+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶化疗方案(FOLFOX 方案),观察组患者在对照组的基础上加用健脾化痰方治疗。治疗前及治疗 6 个周期后,比较两组患者的中医证候积分、PPAR $\gamma$ /PTGS2 信号通路相关指标、炎症因子、糖酵解标志物和肿瘤标志物水平,观察实体瘤疗效、中医证候疗效和不良反应。结果:治疗后,观察组患者面色萎黄、神疲乏力、腹痛腹胀、形体消瘦、大便异常的积分及中医证候总分均低于对照组;血清 PPAR $\gamma$  水平高于对照组,PTGS2 缺氧诱导因子 1 $\alpha$  水平低于对照组;C 反应蛋白、白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  水平低于对照组;己糖激酶 2、M2 型丙酮酸激酶和乳酸脱氢酶水平低于对照组;癌胚抗原、糖类抗原 125 和糖类抗原 129 水平低于对照组,上述差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组患者的疾病控制率、中医证候总有效率分别为 79.07%(34/43)、81.40%(35/43),高于对照组的 57.14%(24/42)、59.52%(25/42),差异均有统计学意义( $\chi^2$  分别为 4.713、4.896,  $P < 0.05$ )。观察组患者恶心呕吐、红细胞减少、血小板减少和白细胞减少的发生率低于对照组,差异均有统计学意义( $\chi^2$  分别为 4.240、4.568、5.409 和 6.733,  $P < 0.05$ )。结论:健脾化痰方辅助治疗能够提高脾虚痰毒型结直肠癌患者的临床疗效,降低不良反应发生风险,可能与调节 PPAR $\gamma$ /PTGS2 信号通路、拮抗炎症反应、抑制糖酵解等因素有关。

**关键词** 结直肠癌;脾虚痰毒;健脾化痰方;PPAR $\gamma$ /PTGS2 信号通路;炎症因子;糖酵解

## Effects of Jianpi Huayu Decoction on PPAR $\gamma$ /PTGS2 Signaling Pathway and Related Factors in Patients with Colorectal Cancer of Spleen-Deficiency and Toxin-Accumulation Type<sup>Δ</sup>

JIANG Yantao, SONG Qing, JIANG Jianhong, ZHAO Lanmei, GAO Jingdong, CHEN Ting (Dept. of Oncology, Suzhou Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Suzhou 215000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To investigate the effects of Jianpi Huayu decoction on inflammatory response and glycolysis in patients with colorectal cancer of spleen-deficiency and toxin-accumulation type based on the peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ )/prostaglandin synthase 2 (PTGS2) signaling pathway. **METHODS:** Totally 85 patients with colorectal cancer of spleen-deficiency and toxin-accumulation type admitted into the hospital from Jul. to Dec. 2024 were extracted to be divided into the observation group (43 cases) and control group (42 cases) *via* the random number table method. The control group was given oxaliplatin, calcium folinate, and 5-fluorouracil chemotherapy regimen (FOLFOX regimen), while the observation group was treated with Jianpi Huayu decoction based on the regimen of control group. Before treatment and after 6 cycles of treatment, the traditional Chinese medicine syndrome scores, PPAR $\gamma$ /PTGS2 signaling pathway-related indicators, inflammatory factors, glycolysis markers and tumor markers of two groups were compared. The efficacy of solid tumors, traditional Chinese medicine syndrome efficacy and adverse reactions were observed. **RESULTS:** After treatment, the scores of pale complexion, fatigue, abdominal pain and distension, emaciation, abnormal stool, and the total score of traditional Chinese medicine syndromes in observation group were lower than those in control group; the serum PPAR $\gamma$  level was higher than that in the control group, while PTGS2 and hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  levels were lower than those in the control group; the C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor  $\alpha$  levels were lower than those in the control group;

<sup>Δ</sup> 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 82274257)

\* 主治中医师,硕士。研究方向:中医药调控肿瘤微环境的研究。E-mail: jyt900328@163.com

# 通信作者:副主任中医师。研究方向:消化道肿瘤的中西医结合防治。E-mail: 792759617@qq.com

hexokinase 2, M2-type pyruvate kinase and lactate dehydrogenase levels were lower than those in the control group; carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 125 and carbohydrate antigen 129 levels were lower than those in the control group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The disease control rate and total effective rate of traditional Chinese medicine syndromes in observation group were respectively 79.07% (34/43) and 81.40% (35/43), higher than 57.14% (24/42) and 59.52% (25/42) in the control group, the differences were statistically significant ( $\chi^2$  were 4.713 and 4.896, respectively,  $P < 0.05$ ). The incidence of nausea and vomiting, reduction of red blood cells, reduction of platelets, and reduction of white blood cells in observation group were lower than those in control group, with statistically significant differences ( $\chi^2$  were 4.240, 4.568, 5.409 and 6.733, respectively,  $P < 0.05$ ). CONCLUSIONS: The adjuvant therapy of Jianpi Huayu decoction can enhance the clinical efficacy of patients with colorectal cancer of spleen-deficiency and toxin-accumulation type and reduce the risk of adverse reactions, which may be related to the regulation of the PPAR $\gamma$ /PTGS2 signaling pathway, antagonism of inflammatory responses, and inhibition of glycolysis.

**KEYWORDS** Colorectal cancer; Spleen-deficiency and toxin-accumulation; Jianpi Huayu decoction; PPAR $\gamma$ /PTGS2 signaling pathway; Inflammatory factors; Glycolysis

结直肠癌是源于结肠或直肠的消化系肿瘤,确诊时多数患者已进入中晚期。手术联合化疗是其主要治疗方法,但术后复发率及化疗的不良反应风险较大<sup>[1-2]</sup>。结直肠癌属中医“肠覃”“积聚”等范畴,多为本虚标实之证,本为脾胃虚弱,标为瘀毒阻滞。脾虚瘀毒是其主证型,治则为健脾益气、化痰解毒<sup>[3]</sup>。健脾化痰方为我院治疗结直肠癌的经验方,是在参苓白术散的基础上化裁而来,由太子参、黄芪等 12 味中药组成,该方辅助治疗能够改善脾虚瘀毒型结直肠癌患者中医症状,提高治疗效果,但具体作用机制仍不十分清楚<sup>[4]</sup>。

炎症反应是结直肠癌的典型病理特征,也是化疗所致免疫功能降低的主要表现<sup>[5-6]</sup>。有氧糖酵解是肿瘤细胞获取代谢能量、促进肿瘤生长/侵袭/转移的重要途径<sup>[7]</sup>。过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) 是调控炎症反应、糖酵解的核转录因子<sup>[8]</sup>。过氧化物合成酶 2 (PTGS2) 是前列腺素合成关键酶,能营造肿瘤炎症微环境,促进肿瘤细胞增殖/转移<sup>[9]</sup>。PPAR $\gamma$ /PTGS2 是介导恶性肿瘤患者炎症反应、糖酵解的关键信号通路<sup>[10]</sup>。本研究主要探讨健脾化痰方对脾虚瘀毒型结直肠癌患者 PPAR $\gamma$ /PTGS2 信号通路及炎症反应、糖酵解的影响,旨在分析健脾化痰方辅助治疗脾虚瘀毒型结直肠癌的可能作用机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

选取 2024 年 7—12 月我院收治的脾虚瘀毒型结直肠癌患者 85 例为研究对象。(1) 纳入标准:① 西医诊断符合《中国结直肠癌诊疗规范(2023 版)》<sup>[1]</sup> 相关诊断标准。② 中医诊断符合《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[11]</sup>、《中医临床诊疗术语:证候部分》<sup>[12]</sup> 中脾虚瘀毒证标准,主症为面色萎黄,神疲乏力,腹痛腹胀;次症为形体消瘦,食少纳呆,恶心呕吐,大便异常;舌脉为舌淡紫,苔白或腻,脉细涩或细弦。符合 3 项主症、2 项次症,结合舌脉即可确诊。③ 年龄为 25~80 岁。④ TNM 分期为 II—IV 期。⑤ 预计生存时间  $\geq 6$  个月。⑥ 患者知情同意。(2) 排除标准:合并肠梗阻或胃肠道穿孔者;合并心肝肾等脏器功能障碍者;合并严重感染性疾病、血液系统疾病者;妊娠期及哺乳期妇女;对本研究药物过敏者;未按规定完成治疗及相关生化指标检验者。采用随机数字表法分为观察组 ( $n = 43$ )、对照组 ( $n = 42$ ),两组患者的一般资料具有可比性,见表 1。本研究经

我院伦理委员会批准(伦理批号:2024 伦论批 013)。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	特征	观察组 ( $n = 43$ )	对照组 ( $n = 42$ )	$\chi^2/Z$	$P$
性别/例(%)	男性	24 (55.81)	26 (61.90)	0.325	0.568
	女性	19 (44.19)	16 (38.10)		
年龄/( $\bar{x} \pm s$ , 岁)		58.12 $\pm$ 6.35	56.54 $\pm$ 6.42	1.206	0.231
肿瘤部位/例(%)	结肠	23 (53.49)	25 (59.52)	0.315	0.575
	直肠	20 (46.51)	17 (40.48)		
TNM 分期/例(%)	II 期	9 (20.93)	15 (35.71)	2.447	0.292
	III 期	21 (48.84)	18 (42.86)		
	IV 期	13 (30.23)	9 (21.43)		
分化程度/例(%)	高	12 (27.91)	9 (21.43)	1.138	0.566
	中	20 (46.51)	18 (42.86)		
	低	11 (25.58)	15 (35.71)		

### 1.2 方法

(1) 对照组患者采用奥沙利铂+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶化疗方案(FOLFOX 方案):奥沙利铂注射液(规格:10 mL : 50 mg) 130 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注,第 1 日;亚叶酸钙注射液(规格:5 mL : 50 mg) 200 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注,第 1、2 日;氟尿嘧啶注射液(规格:10 mL : 0.25 g) 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注,第 1、2 日;14 d 为 1 个周期,连续治疗 6 个周期。(2) 观察组患者在对照组的基础上联合应用健脾化痰方治疗。基本组方:薏苡仁 30 g,太子参、黄芪、淮山药、茯苓、莪术、半枝莲和蛇舌草各 15 g,白术、丹参、鸡内金各 10 g,甘草 6 g。随证加减:腹痛甚者,加木香、砂仁各 10 g;恶心呕吐甚者,加半夏、陈皮各 10 g;便血甚者,加三七粉、仙鹤草各 10 g;便秘甚者,加火麻仁 15 g;纳差甚者,炒谷芽、炒麦芽各 10 g。1 日 1 剂,水煎取汁 300 mL,分早晚服用。连续治疗 6 个周期。

### 1.3 观察指标

(1) 中医证候积分:治疗前后,参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[11]</sup>,3 项主症采用 0、2、4、6 积分,4 项次症采用 0、1、2、3 积分,总分为 0~30 分,分值越高,表示中医症状越严重。(2) PPAR $\gamma$ /PTGS2 信号通路相关指标:治疗前后,采集患者空腹静脉血 4 mL,取血清,采用酶联免疫吸附法检测血清 PPAR $\gamma$ 、PTGS2 和缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) 含量。(3) 炎症因子:治疗前后,同上取血清,采用酶联免疫吸附法检测血清 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素 6(IL-6) 和肿瘤坏死因子  $\alpha$

(TNF- $\alpha$ )含量。(4)糖酵解标志物:治疗前后,同上取血清,采用酶联免疫吸附法检测血清己糖激酶2(HK2)、M2型丙酮酸激酶(PKM2)含量,采用速率法检测血清乳酸脱氢酶(LDH)含量。(5)肿瘤标志物:治疗前后,同上取血清,采用化学发光法检测癌胚抗原(CEA)、糖类抗原125(CA125)、糖类抗原129(CA129)含量。(6)不良反应:治疗期间,参照美国国立癌症研究所急性毒性评定标准(CTCAEv5.0)<sup>[13]</sup>,统计胃肠道反应、肝肾功能异常、神经毒性等的发生情况。

#### 1.4 疗效评定标准

(1)实体瘤疗效:治疗后,参照实体瘤评价标准(RECIST)<sup>[14]</sup>,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、病变进展(PD)。缓解率=(CR病例数+PR病例数)/总病例数 $\times$ 100%;疾病控制率=(CR病例数+PR病例数+SD病例数)/总病例数 $\times$ 100%。(2)中医证候疗效:治疗后,参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[11]</sup>,根据疗效指数分为痊愈(疗效指数 $\geq$ 95%)、显效(95% $>$ 疗效指数 $\geq$ 70%)、有效(70% $>$ 疗效指数 $\geq$ 30%)和无效(疗效指数 $<$ 30%)。总有效率=(痊愈病例数+显效病例数+有效病例数)/总病例数 $\times$ 100%。

愈(疗效指数 $\geq$ 95%)、显效(95% $>$ 疗效指数 $\geq$ 70%)、有效(70% $>$ 疗效指数 $\geq$ 30%)和无效(疗效指数 $<$ 30%)。总有效率=(痊愈病例数+显效病例数+有效病例数)/总病例数 $\times$ 100%。

#### 1.5 统计学方法

采用SPSS 21.0软件进行统计分析,符合正态分布计量资料(非正态分布通过对数转换)用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本 $t$ 检验(组间)、配对 $t$ 检验(组内);计数资料如实体瘤疗效、中医证候疗效、不良反应等用率(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验或 $Z$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 2 结果

#### 2.1 中医证候积分比较

治疗后,两组患者各项中医证候积分及中医证候总明显低于本组治疗前,观察组患者面色萎黄、神疲乏力、腹痛腹胀、形体消瘦、大便异常的积分及中医证候总明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。

表2 两组患者治疗前后中医证候积分比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)

组别	面色萎黄积分		神疲乏力积分		腹痛腹胀积分		形体消瘦积分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组( $n=43$ )	3.05 $\pm$ 0.51	1.54 $\pm$ 0.35 <sup>a</sup>	3.21 $\pm$ 0.45	1.62 $\pm$ 0.32 <sup>a</sup>	3.15 $\pm$ 0.54	1.57 $\pm$ 0.41 <sup>a</sup>	2.01 $\pm$ 0.43	0.82 $\pm$ 0.25 <sup>a</sup>
对照组( $n=42$ )	2.96 $\pm$ 0.54	1.90 $\pm$ 0.40 <sup>a</sup>	3.15 $\pm$ 0.42	1.86 $\pm$ 0.35 <sup>a</sup>	3.04 $\pm$ 0.51	1.93 $\pm$ 0.45 <sup>a</sup>	1.92 $\pm$ 0.41	0.96 $\pm$ 0.28 <sup>a</sup>
$t$	0.79	4.419	0.635	3.301	0.965	3.857	0.987	2.433
$P$	0.432	0.000	0.527	0.001	0.337	0.000	0.326	0.017
组别	食少纳呆积分		恶心呕吐积分		大便异常积分		总分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组( $n=43$ )	1.52 $\pm$ 0.35	0.65 $\pm$ 0.16 <sup>a</sup>	1.42 $\pm$ 0.32	0.56 $\pm$ 0.14 <sup>a</sup>	1.60 $\pm$ 0.36	0.52 $\pm$ 0.21 <sup>a</sup>	15.96 $\pm$ 3.24	7.28 $\pm$ 1.24 <sup>a</sup>
对照组( $n=42$ )	1.44 $\pm$ 0.32	0.72 $\pm$ 0.20 <sup>a</sup>	1.35 $\pm$ 0.35	0.61 $\pm$ 0.16 <sup>a</sup>	1.54 $\pm$ 0.32	0.68 $\pm$ 0.24 <sup>a</sup>	15.40 $\pm$ 3.15	8.66 $\pm$ 1.32 <sup>a</sup>
$t$	1.099	1.784	0.963	1.534	0.812	3.273	0.808	4.969
$P$	0.275	0.078	0.339	0.129	0.419	0.002	0.422	0.000

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

#### 2.2 PPAR $\gamma$ /PTGS2 信号通路相关指标比较

治疗后,两组患者的PPAR $\gamma$ 水平明显高于本组治疗前,PTGS2、HIF-1 $\alpha$ 水平明显低于本组治疗前;且观察组患者的PPAR $\gamma$ 水平明显高于对照组,PTGS2、HIF-1 $\alpha$ 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表3。

表3 两组患者治疗前后PPAR $\gamma$ /PTGS2 信号通路指标比较( $\bar{x}\pm s$ ,ng/L)

组别	PPAR $\gamma$		PTGS2		HIF-1 $\alpha$	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组( $n=43$ )	82.45 $\pm$ 9.12	140.36 $\pm$ 15.24 <sup>a</sup>	54.32 $\pm$ 7.14	21.14 $\pm$ 4.36 <sup>a</sup>	140.24 $\pm$ 15.36	93.12 $\pm$ 12.45 <sup>a</sup>
对照组( $n=42$ )	84.13 $\pm$ 9.42	124.42 $\pm$ 13.41 <sup>a</sup>	53.25 $\pm$ 7.20	32.36 $\pm$ 4.62 <sup>a</sup>	138.62 $\pm$ 14.42	121.45 $\pm$ 13.12 <sup>a</sup>
$t$	0.835	5.115	0.688	11.518	0.501	10.214
$P$	0.406	0.000	0.493	0.000	0.618	0.000

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

#### 2.3 炎症因子比较

治疗后,对照组患者的CRP、IL-6和TNF- $\alpha$ 水平明显高于本组治疗前,观察组患者明显低于本组治疗前;治疗后,观察组患者的CRP、IL-6和TNF- $\alpha$ 水平明显低于对照组,上述差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表4。

表4 两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	CRP/(mg/L)		IL-6/(ng/L)		TNF- $\alpha$ /(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组( $n=43$ )	5.62 $\pm$ 0.75	3.45 $\pm$ 0.62 <sup>a</sup>	15.64 $\pm$ 2.13	10.42 $\pm$ 2.05 <sup>a</sup>	66.45 $\pm$ 8.22	55.34 $\pm$ 7.10 <sup>a</sup>
对照组( $n=42$ )	5.56 $\pm$ 0.80	7.24 $\pm$ 0.73 <sup>a</sup>	15.12 $\pm$ 2.25	18.36 $\pm$ 2.12 <sup>a</sup>	64.34 $\pm$ 8.16	72.52 $\pm$ 7.23 <sup>a</sup>
$t$	0.357	25.821	1.094	17.555	1.188	11.053
$P$	0.722	0.000	0.277	0.000	0.238	0.000

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

#### 2.4 糖酵解标志物比较

治疗后,两组患者的HK2、PKM2和LDH水平均明显低于本组治疗前,且观察组患者明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表5。

#### 2.5 肿瘤标志物比较

治疗后,两组患者的CEA、CA125、CA129水平均明显低于

本组治疗前,且观察组患者明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表6。

#### 2.6 实体瘤疗效比较

两组患者缓解率的差异无统计学意义( $\chi^2=1.429, P=0.232$ );观察组患者的疾病控制率为79.07%,高于对照组的57.14%,差异有统计学意义( $\chi^2=4.713, P=0.030$ ),见表7。

表 5 两组患者治疗前后血清糖酵解标志物比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	HK2/(ng/L)		PKM2/(U/ml)		LDH/(U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=43)	50.34±7.25	36.25±5.16 <sup>a</sup>	20.24±4.36	13.15±2.14 <sup>a</sup>	356.24±40.15	238.45±31.32 <sup>a</sup>
对照组 (n=42)	48.42±7.34	42.36±5.45 <sup>a</sup>	19.36±4.24	16.24±2.45 <sup>a</sup>	350.42±38.42	270.23±33.45 <sup>a</sup>
t	1.213	5.309	0.943	6.191	0.683	4.553
P	0.229	0.000	0.348	0.000	0.497	0.000

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup>P<0.05。

表 6 两组患者治疗前后肿瘤标志物比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	CEA/(μg/L)		CA125/(U/mL)		CA129/(U/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=43)	25.42±4.25	12.05±2.14 <sup>a</sup>	73.45±9.32	50.12±8.23 <sup>a</sup>	87.36±11.24	54.45±7.12 <sup>a</sup>
对照组 (n=42)	24.15±4.36	15.34±2.23 <sup>a</sup>	70.26±9.15	56.35±8.45 <sup>a</sup>	84.54±10.35	62.25±7.56 <sup>a</sup>
t	1.360	6.941	1.592	3.438	0.776	4.898
P	0.178	0.000	0.115	0.001	0.440	0.000

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup>P<0.05。

表 7 两组患者实体瘤疗效比较 [例 (%) ]

组别	CR	PR	SD	PD	缓解	疾病控制
观察组 (n=43)	0 (0)	13 (30.23)	21 (48.84)	9 (20.93)	13 (30.23)	34 (79.07)
对照组 (n=42)	0 (0)	8 (19.05)	16 (38.10)	18 (42.86)	8 (19.05)	24 (57.14)

### 2.7 中医证候疗效比较

观察组患者中医证候总有效率为 81.40%,高于对照组的 59.52%,差异有统计学意义( $\chi^2=4.896, P=0.027$ ),见表 8。

### 2.8 不良反应比较

两组患者氨基转移酶升高、神经毒性发生率比较,差异均

表 9 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%) ]

组别	恶心呕吐	氨基转移酶升高	红细胞减少	血小板减少	白细胞减少	神经毒性
观察组 (n=43)	15 (34.88)	3 (6.98)	10 (23.26)	6 (13.95)	9 (20.93)	12 (27.91)
对照组 (n=42)	24 (57.14)	7 (16.67)	19 (45.24)	15 (35.71)	20 (47.62)	18 (42.86)
$\chi^2$	4.240	1.922	4.568	5.409	6.733	2.079
P	0.040	0.166	0.033	0.020	0.010	0.149

结肠癌新发患者 51.71 万例,死亡 24.00 万例,结直肠癌的发病率、死亡率在所有恶性肿瘤中居第 2、4 位,已成为我国严重的恶性肿瘤疾病负担<sup>[15]</sup>。对于中晚期结直肠癌患者,化疗仍是一线治疗方案。奥沙利铂能拮抗肿瘤细胞 DNA 复制和转录,5-氟尿嘧啶能抑制肿瘤细胞核酸合成,亚叶酸钙对化疗药有增效、解毒作用,三者联合化疗(FOLFOX 方案)可通过协同作用抑制肿瘤生长,但仍有免疫抑制、不良反应的风险<sup>[16-17]</sup>。

结直肠癌属中医学“肠覃”“肠风”和“积聚”等范畴。“肠覃者,寒气客于肠外,与卫气相搏,气不得营”;“肠风者,邪气外入,随感随见”;明代张介宾《景岳全书·积聚》中记载,“凡脾肾不足及虚弱失调之人,多有积聚之病”<sup>[18]</sup>。可见,结直肠癌的发生、发展与正气虚损、邪毒入侵有关。脾虚则运化失常,痰湿阻滞,气滞血瘀,病理产物聚结,日久可致癌症。脾虚瘀毒以脾气虚弱、湿毒内蕴为特点,健脾解毒祛瘀为根本治疗法则<sup>[4]</sup>。健脾化痰方中,黄芪补气升阳、益卫固表;太子参益气健脾、生津润肺;二者共为君药,可行益气健脾之功。白术补气健脾、燥湿利水;茯苓利水渗湿、健脾安神;薏苡仁利水渗湿、健脾除痹;三者共为臣药,既助君药益气健脾力,又行渗湿化痰之功。淮山药益气滋阴、补脾养胃;莪术行气破血、消积祛瘀;半枝莲、蛇舌草清热解毒、利湿散瘀;丹参活血化痰、消肿止痛;鸡内金健运脾胃、消食化积;六者共为臣药,可助健脾化痰之力。甘草调和诸药,当为使药。君臣佐使效命,共奏益气健脾、化湿解毒、祛瘀散结之功。本研究中,治疗后,观察组患者在肿瘤标

表 8 两组患者中医证候疗效比较 [例 (%) ]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组 (n=43)	0 (0)	9 (20.93)	26 (60.47)	8 (18.60)	35 (81.40)
对照组 (n=42)	0 (0)	6 (14.29)	19 (45.24)	17 (40.48)	25 (59.52)

志物、中医证候积分、实体瘤效、中医证候疗效和不良反应发生率等方面均明显优于对照组,邹永红等<sup>[19]</sup>也有类似的文献报道(黄芪、党参、白术、茯苓、半枝莲、法半夏、白花蛇草等 10 味药),说明健脾化痰方(或健脾祛瘀方)辅助治疗脾虚瘀毒型结直肠癌的有效性及其安全性均值得肯定。

### 3 讨论

2022 年,我国新发恶性肿瘤患者 482.47 万例,其中结直

肠癌新发患者 51.71 万例,死亡 24.00 万例,结直肠癌的发病率、死亡率在所有恶性肿瘤中居第 2、4 位,已成为我国严重的恶性肿瘤疾病负担<sup>[15]</sup>。对于中晚期结直肠癌患者,化疗仍是一线治疗方案。奥沙利铂能拮抗肿瘤细胞 DNA 复制和转录,5-氟尿嘧啶能抑制肿瘤细胞核酸合成,亚叶酸钙对化疗药有增效、解毒作用,三者联合化疗(FOLFOX 方案)可通过协同作用抑制肿瘤生长,但仍有免疫抑制、不良反应的风险<sup>[16-17]</sup>。

结直肠癌属中医学“肠覃”“肠风”和“积聚”等范畴。“肠覃者,寒气客于肠外,与卫气相搏,气不得营”;“肠风者,邪气外入,随感随见”;明代张介宾《景岳全书·积聚》中记载,“凡脾肾不足及虚弱失调之人,多有积聚之病”<sup>[18]</sup>。可见,结直肠癌的发生、发展与正气虚损、邪毒入侵有关。脾虚则运化失常,痰湿阻滞,气滞血瘀,病理产物聚结,日久可致癌症。脾虚瘀毒以脾气虚弱、湿毒内蕴为特点,健脾解毒祛瘀为根本治疗法则<sup>[4]</sup>。健脾化痰方中,黄芪补气升阳、益卫固表;太子参益气健脾、生津润肺;二者共为君药,可行益气健脾之功。白术补气健脾、燥湿利水;茯苓利水渗湿、健脾安神;薏苡仁利水渗湿、健脾除痹;三者共为臣药,既助君药益气健脾力,又行渗湿化痰之功。淮山药益气滋阴、补脾养胃;莪术行气破血、消积祛瘀;半枝莲、蛇舌草清热解毒、利湿散瘀;丹参活血化痰、消肿止痛;鸡内金健运脾胃、消食化积;六者共为臣药,可助健脾化痰之力。甘草调和诸药,当为使药。君臣佐使效命,共奏益气健脾、化湿解毒、祛瘀散结之功。本研究中,治疗后,观察组患者在肿瘤标

毒方(太子参、蛇舌草、半枝莲、丹参、茯苓、白术等 24 味中药)可通过下调 COX-2 表达,抑制结肠癌 HCT-116 细胞增殖、迁移和侵袭<sup>[28]</sup>。临床研究也报道,健脾清毒方能抑制胃癌患者 COX-2 的表达,改善胃癌化疗患者的免疫功能<sup>[29]</sup>。本研究中,治疗 6 个周期后,观察组患者的 PPAR $\gamma$  水平高于对照组, PTGS2、HIF-1 $\alpha$  水平低于对照组,说明健脾化痰方能够调节脾虚瘀毒型结肠癌患者 PPAR $\gamma$ /PTGS2 信号通路。

炎症微环境与结肠癌的发生、发展密切相关。化疗属中医攻伐之法,在抗肿瘤的同时,也会损伤患者免疫功能,诱发炎症反应<sup>[30]</sup>。CRP、IL-6 和 TNF- $\alpha$  是常用的炎症反应指标,在结肠癌化疗患者中表达明显升高<sup>[31]</sup>。中医辅助治疗的最大优势在于能改善机体免疫功能,减轻肿瘤及化疗所致炎症反应<sup>[32]</sup>。黄芪-莪术药对可通过蛋白激酶 B/叉头状转录因子 O 亚族 3 信号通路,抑制胃癌前病变模型小鼠胃黏膜炎症细胞浸润程度<sup>[33]</sup>。参苓白术散(人参、茯苓、白术等 10 味中药)能降低 IL-17 的表达,改善大肠癌移植瘤模型小鼠的免疫微环境,抑制小鼠皮下移植瘤生长<sup>[34]</sup>。PPAR $\gamma$  是机体炎症反应、氧化应激的重要转录因子,可通过竞争性抑制炎症信号通路,拮抗机体炎症反应。PTGS2 是参与炎症反应的关键酶,其高表达能够激活炎症微环境。健脾祛湿方可通过上调 PPAR $\gamma$  表达,拮抗高脂血症模型大鼠炎症反应,调节血脂代谢水平<sup>[35]</sup>。健脾化痰方可通过下调 PTGS2 蛋白表达,抑制肠腺瘤模型小鼠炎症反应,保护肠道菌群完整性<sup>[36]</sup>。本研究中,治疗 3 个周期后,观察组患者的血清 CRP、IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平低于对照组,与金鑫等<sup>[37]</sup>的研究基本相似,说明健脾化痰方能够抑制脾虚瘀毒型结肠癌患者的炎症反应。

有氧糖酵解是肿瘤能量代谢重编程的主要特征,即使在氧气充足的条件下,恶性肿瘤细胞不仅可以通过糖酵解获取能量,也能为生物合成提供必要前体<sup>[38]</sup>。这种代谢方式也被称为“瓦伯格效应”,能够为肿瘤细胞提供生长所需能量,促进肿瘤进展和侵袭、转移<sup>[39]</sup>。HK2、PKM2 和 LDH 为临床常用糖酵解标志物,其过表达是结肠癌患者的主要病理特征<sup>[40-41]</sup>。PPAR $\gamma$  可通过调控果糖磷酸激酶/LDH 活性,下调 Leptin/TNF- $\alpha$  表达等途径,抑制肠癌 HT-29 细胞有氧糖酵解进程<sup>[42]</sup>。PTGS2 可通过调控炎症介质和细胞因子,激活肠癌细胞有氧糖酵解<sup>[43]</sup>。脾主运化,为机体物质代谢的核心脏腑,健脾类中医疗法也成为抑制有氧糖酵解的关键“靶点”<sup>[16]</sup>。健脾消癌方可通过下调 PKM2 的表达,抑制结肠癌 HCT116 细胞肺转移<sup>[44]</sup>。健脾养正消癌汤可通过下调 HGC-27 细胞 HK2、PKM2、LDH 的表达,抑制胃细胞癌增殖<sup>[45]</sup>。健脾除痰解毒方可通过下调 HK2、PKM2、葡萄糖转运蛋白 1 的表达,抑制肺癌模型小鼠瘤体增长<sup>[46]</sup>。临床研究发现,健脾养正方可通过下调 PKM2、单羧酸转运蛋白 1 的表达,抑制脾胃气虚证胃癌患者糖酵解代谢活性,增强新辅助化疗的疗效<sup>[47]</sup>。本研究通过比较两组患者的 HK2、PKM2、LDH 水平,所得结论也支持上述文献观点。

综上所述,健脾化痰方辅助治疗能改善脾虚瘀毒型结肠癌患者的中医症状,提高临床疗效,减少化疗所致不良反应的发生。其作用机制可能是通过调节 PPAR $\gamma$ /PTGS2 信号通路,

拮抗恶性肿瘤及化疗所致炎症反应,抑制恶性肿瘤细胞糖酵解。需要指出的是,本研究尚缺乏健脾化痰方影响 PPAR $\gamma$ /PTGS2 信号通路、炎症反应、糖酵解可能作用机制的深入分析,也缺乏临床疗效与 PPAR $\gamma$ /PTGS2 信号通路的相关性分析,这将是课题组后续研究中关注的重点。

## 参考文献

- [1] 国家卫生健康委. 中国结直肠癌诊疗规范(2023 版)[J]. 中华消化外科杂志, 2023, 22(6): 667-698.
- [2] ANTONIOTTI C, ROSSINI D, PIETRANTONIO F, et al. Upfront fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan plus bevacizumab with or without atezolizumab for patients with metastatic colorectal cancer: updated and overall survival results of the ATEZOTRIBE study[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(22): 2637-2644.
- [3] 周嘉培, 李浩然, 王永森, 等. 基于数据挖掘的中药辅助化疗治疗晚期结肠癌的用药规律文献研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(11): 4192-4204.
- [4] 孟春芹, 刘先勇, 吴峰, 等. 健脾化痰方治疗结肠癌脾虚瘀毒型的疗效及对肠道菌群和免疫功能的影响[J]. 河北中医, 2023, 45(6): 944-947, 951.
- [5] LI J Y F, ZHANG W X, CHEN L, et al. SNPs and blood inflammatory marker featured machine learning for predicting the efficacy of fluorouracil-based chemotherapy in colorectal cancer[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 27700.
- [6] 赵闫美黛, 王金铭, 南鹏, 等. 鸦胆子油乳注射液对结肠炎相关性结肠癌小鼠的作用及机制研究[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2024, 30(5): 716-721.
- [7] 严研, 周立庆, 夏建洪, 等. TCF7 转录激活 MACC1 调节有氧糖酵解促进直肠癌奥沙利铂耐药[J]. 中国癌症杂志, 2024, 34(8): 715-725.
- [8] SHEN D X, DENG Z, LIU W, et al. Melatonin inhibits bladder tumorigenesis by suppressing PPAR $\gamma$ /ENO1-mediated glycolysis[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(4): 246.
- [9] SUBASH-BABU P, ALADEL A, ALMANAA T N, et al. Ononitol Monohydrate-A glycoside potentially inhibit HT-115 human colorectal cancer cell proliferation through COX-2/PGE-2 inflammatory axis regulations[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(22): 14440.
- [10] MAJKA J, WIERDAK M, SZLACHCIC A, et al. Interaction of epidermal growth factor with COX-2 products and peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  system in experimental rat Barrett's esophagus[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2020, 318(3): G375-G389.
- [11] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 361-364.
- [12] 国家市场监督管理总局, 国家标准化管理委员会. 中医临床诊疗术语第 2 部分: 证候: GB/T 16751. 2—2021[S]. 北京: 中国标准出版社, 2021: 194-197.
- [13] FREITES-MARTINEZ A, SANTANA N, ARIAS-SANTIAGO S, et al. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE-Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies[J]. Actas Dermosifilogr (Engl Ed), 2021, 112(1): 90-92.

- [14] TROTTI A, COLEVAS A D, SETSER A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2003, 13(3): 176-181.
- [15] HAN B F, ZHENG R S, ZENG H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47-53.
- [16] 穆美玲, 文小强, 秋彤, 等. 扶元复衡汤辅助化疗对结肠直肠癌细胞免疫功能、不良反应及预后的影响 [J]. *广州中医药大学学报*, 2025, 42(4): 863-871.
- [17] MODEST D P, KARTHAUS M, FRUEHAUF S, et al. Panitumumab plus fluorouracil and folinic acid versus fluorouracil and folinic acid alone as maintenance therapy in RAS wild-type metastatic colorectal cancer: the randomized Panama trial (AIO KRK 0212) [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(1): 72-82.
- [18] 张介宾. 景岳全书·上册 [M]. 李继明, 王大淳等, 整理. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 521-530.
- [19] 邹永红, 徐娇, 李静, 等. 健脾祛瘀方择时用药联合化疗治疗脾虚瘀毒型中晚期结肠癌的临床疗效及对 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. *河北中医*, 2022, 44(6): 968-972.
- [20] BERTSCHI N L, STECK O, LUTHER F, et al. PPAR- $\gamma$  regulates the effector function of human T helper 9 cells by promoting glycolysis [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 2471.
- [21] 贺阳知歌, 姜旭, 张志文, 等. PTGS2 调控细胞增殖及抗氧化能力影响结肠癌患者预后 [J]. *基础医学与临床*, 2024, 44(11): 1522-1529.
- [22] ALAAEDDINE R A, ELZAHHAR P A, ALZAIM I, et al. The emerging role of COX-2, 15-LOX and PPAR $\gamma$  in metabolic diseases and cancer: an introduction to novel multi-target directed ligands (MTDLs) [J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(11): 2260-2300.
- [23] 张辉, 王朝晖. COX-2 和 CEA 在大肠癌中的表达及其与临床病理学特征的关联 [J]. *中国实验诊断学*, 2022, 26(11): 1615-1619.
- [24] 张誉方, 陈健, 张一听, 等. 基于 PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$ /ABCG1 信号通路探讨黄芪总皂苷-荷叶总生物碱防治高脂血症的机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(13): 37-44.
- [25] 杨瑞玲, 陈强, 熊桂斌, 等. 党参炆苷对 HepG2 细胞胆固醇代谢的影响及机制研究 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2025, 27(1): 154-160.
- [26] 苏凤芹, 董伟, 苏惠, 等. 基于肠道菌群-短链脂肪酸-PPAR $\gamma$  信号通路探讨人参皂苷 Rg1 对炎症性肠病小鼠的影响 [J]. *河北医学*, 2025, 31(2): 203-209.
- [27] 李姿慧, 蔡荣林, 孙娟, 等. 参苓白术散对溃疡性结肠炎脾虚湿困证大鼠结肠组织 TLR2、MYD88、COX-2 表达的影响 [J]. *北京中医药大学学报*, 2021, 44(1): 45-53.
- [28] 胡金焕, 刘经选, 王兰, 等. 基于 PGE2/COX-2 信号通路探究扶正祛瘀解毒方对结肠癌细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(2): 392-396.
- [29] 李婷婷, 李云霞. 健脾清毒汤结合化疗对胃癌患者免疫球蛋白、毒副反应、COX-2、PGE2 水平的影响 [J]. *四川中医*, 2023, 41(1): 122-126.
- [30] 叶小锋, 邓全锦, 徐培杰. 化痰活血方联合 VCD 方案化疗治疗多发性骨髓瘤疗效观察及对免疫功能、炎症因子的影响研究 [J]. *新中医*, 2024, 56(20): 169-173.
- [31] CHENG E, SHI Q, SHIELDS A F, et al. Association of inflammatory biomarkers with survival among patients with stage III colon cancer [J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(3): 404-413.
- [32] 郑广茂, 胡少龙, 陈梅玲, 等. 加味香砂六君子汤对进展期结肠癌化疗患者炎症反应的影响 [J]. *微循环学杂志*, 2024, 34(2): 31-35.
- [33] 黄柳向, 何凡应, 李玲. 黄芪莪术药对调控 Akt/FoxO3a 信号通路对胃癌前病变的影响研究 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2023, 32(13): 1767-1772, 1777.
- [34] 汪舒云, 谢曼丽, 孙可向, 等. 参苓白术散对大肠癌移植瘤模型小鼠化学疗法后肠道黏膜屏障的影响 [J]. *上海中医药杂志*, 2023, 57(4): 57-64.
- [35] 赵凡, 张建军, 蔡祥焜, 等. 健脾祛湿方调控 LncRNA H19/miR-130a-3p 对高脂血症大鼠血脂代谢及胆固醇转运的研究 [J]. *环球中医药*, 2022, 15(12): 2311-2320.
- [36] 周尾梅, 陈昱莹, 张小磊, 等. 健脾化湿方通过肠道菌群-胆汁酸轴抑制 Apc<sup>Min/+</sup> 小鼠肠道腺瘤发生 [J]. *上海中医药大学学报*, 2025, 39(2): 17-28.
- [37] 金鑫, 袁航, 陈玲玲, 等. 益气健脾汤加味联合化疗对结肠癌术后患者血清细胞因子及胃肠功能的影响 [J]. *新中医*, 2024, 56(20): 179-183.
- [38] ALBERGHINA L. The Warburg effect explained: integration of enhanced glycolysis with heterogeneous mitochondria to promote cancer cell proliferation [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21): 15787.
- [39] SHAHA A, WANG Y G, WANG X H, et al. CMT6 mediates the Warburg effect and promotes the liver metastasis of colorectal cancer [J]. *Exp Mol Med*, 2024, 56(9): 2002-2015.
- [40] 李鹏昊, 卜宪越, 郝敬鹏. 桔梗皂苷 D 对结肠癌 HT-29 细胞增殖、凋亡、迁移和糖酵解的影响 [J]. *国际生物医学工程杂志*, 2024, 47(5): 423-429.
- [41] KE B X, YE K J. SETD8 promotes glycolysis in colorectal cancer via regulating HIF1 $\alpha$ /HK2 axis [J]. *Tissue Cell*, 2023, 82: 102065.
- [42] 马晶晶, 杨金兰, 屈天银, 等. 长链非编码 RNA FTX 通过 PPAR $\gamma$  影响肠癌细胞的增殖、迁移和糖酵解 [J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(13): 1618-1623.
- [43] ZHANG J H, YUAN Z X, LI X R, et al. Activation of the JNK/COX-2/HIF-1 $\alpha$  axis promotes M1 macrophage via glycolytic shift in HIV-1 infection [J]. *Life Sci Alliance*, 2023, 6(12): e202302148.
- [44] 罗燕, 曾普华, 蒋益兰, 等. 健脾消癌方干预结肠癌细胞 HCT116 来源外泌体中 miR-21 调控 CAFs 的活化与糖酵解的研究 [J]. *中药药理与临床*, 2023, 39(6): 2-7.
- [45] 陶鹤云, 刘元杰, 李洁玘, 等. 健脾养正消癌汤通过抑制有氧糖酵解对胃癌 HGC-27 细胞增殖及干细胞特性的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(11): 82-88.
- [46] 詹雪, 冯诗函, 杨倩, 等. 基于整合药理学和实验验证探讨健脾除痰解毒方干预肺癌的作用机制 [J]. *天然产物研究与开发*, 2024, 36(5): 868-880, 837.
- [47] 张星星, 张黎黎, 韩博, 等. 健脾养正方联合新辅助化疗对脾胃气虚证胃癌患者 Treg 代谢及生活质量影响 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2024, 26(12): 5-10, 后插 17.

(收稿日期:2025-06-20 修回日期:2025-09-01)