

邱佳信教授健脾类复方胃肠安在胃癌治疗中的研究进展

陈伟霞¹ 陈 彬² 竹永宝¹ 赵爱光¹

(1 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科,上海,200032; 2 上海市中医药大学附属普陀医院肿瘤科,上海,200062)

摘要 邱佳信教授的健脾类复方胃肠安在胃癌治疗中发挥了重要的作用。临床研究发现胃肠安对晚期胃癌有较好的疗效,健脾类复方胃肠安能够延长胃癌患者生存期,提高生命质量,降低胃癌术后转移率;实验研究表明,健脾类复方胃肠安可抑制胃癌细胞的侵袭和转移及上皮间质转化;能抑制胃癌细胞增殖,诱导细胞凋亡,调节免疫,调节多基因表达,可见健脾类复方胃肠安在胃癌治疗中的具有很好的疗效。

关键词 胃肠安;胃癌;临床研究;实验研究

Research Progress of Professor Qiu 's Weichangan in Gastric Cancer

Chen Weixia¹, Chen Bin², Zhu Yongbao¹, Zhao Aiguang¹

(1 Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China;

2 Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China)

Abstract Weichangan is traditional Chinese medicine prescription and has played an important role in the treatment with gastric cancer. The clinical study finds that Weichangan has good curative effect on advanced gastric cancer. It is confirmed by a large number of clinical data that herbal medicine which has the function of tonifying the spleen that Weichangan can increase life time of gastric cancer patients, improve the quality of life and reduce the rate of postoperative metastasis. The experimental results shows that the Weichangan inhibits gastric cancer cell invasion and metastasis, epithelial mesenchymal transition and the proliferation of gastric cancer cells, induces apoptosis and regulates immunity. Thus Weichangan has a good curative effect in the treatment of gastric cancer.

Key Words Weichangan; Gastric cancer; Clinical research; Experimental research

中图分类号:R242;R259 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.11.074

胃癌是严重危害我国人民健康的恶性肿瘤之一。两千多年前,我国医书中已有类似胃^[1]癌的记载,《黄帝内经》记载有“胃病者腹胀,上支两胁,胃脘当心而痛,膈咽不通,饮食不下”,《金匱要略》中描述“朝食暮吐,暮食朝吐,宿谷不化,名曰反胃”。胃癌的病因学研究发现,胃癌的发生是一个多因素、多阶段、长期演变的复杂过程,病变部位在胃,在外因与内因的相互作用下,由致癌因素及宿主的易感程度所决定。

邱佳信教授是上海中医药大学附属龙华医院中西医结合肿瘤科的创始人,在中西医结合防治消化道肿瘤方面有深入的研究和独特的见解。经过长期的临床实践,邱佳信老师从中医辨证角度认为,胃癌的主要病机为脾虚,脾虚贯穿于胃癌患者的始终,以脾虚为本,可有热毒、湿阻、痰凝、气滞、血瘀等证为

标的本虚标实之病,确立了以健脾益气为基础,辅以清热解毒、化痰祛湿、软坚散结的治疗原则,并创制了治疗胃癌的经验方——胃肠安,现通过收集临床和实验研究的结果,分析胃肠安在胃癌中的应用价值。

1 胃肠安的形成依据

邱佳信教授^[1]在中日医师对话中谈到,通过长期的临床观察发现消化道恶性肿瘤患者大多处于脾虚状态。李东垣曰:“推其百病之源,皆因饮食劳倦,而胃气元气散解,不能滋荣百脉,灌溉脏腑,卫护周身之所致也。”健脾法治疗消化道恶性肿瘤是有其可靠的理论依据和临床疗效支持的。赵爱光等^[2]通过对胃癌癌前状态、早期胃癌和进展期胃癌患者的主要脾虚症状进行半定量计分,相关数据显示胃癌及其相关病变的脾虚程度有差异,脾虚与胃癌发生、发

展呈等级正相关;从而提示脾虚是胃癌发生、发展的重要因素。另一项研究^[3]显示进展期胃癌患者中重度脾虚组在生存时间及脾虚主要症状半定量积分上与轻度脾虚组比较有极其显著差异,且生存时间及脾虚主要症状积分呈负相关,说明脾虚与胃癌的预后转归密切相关。由此可见,脾虚是造成消化道恶性肿瘤尤其是胃癌发生和发展的重要因素。

肿瘤成因两步学说当时已被大家所接受并获得公认,其中“起始”与“突变”密切相关。邱佳信教授带领的研究团队^[4]以哺乳类细胞 V79 细胞作材料,探讨中药的反突变作用,经过实验发现反突变作用显著的单味中药有白术(健脾补气类),红藤、菝葜、野葡萄藤(清热和清热解毒类),绿萼梅(理气类)等 20 味中药。同时总结出中药配伍对反突变作用的理论意义与实用价值。比如白术与甘草配伍时,能增强其反突变的作用。同时,研究团队^[5]观察到健脾类复方胃肠安对 5-Fu 杀伤胃癌细胞有增效作用和对正常细胞(V79)有保护作用,这提示健脾类中药与化疗药同时应用能增强疗效,减少不良反应;应用小鼠的 Lewis 瘤作为模型,观察得到健脾药白术有抑制 Leiw 瘤肺转移作用,这一结果印证了健脾类中药对肿瘤进展阶段的抑制作用。

胃肠安是邱佳信教授通过临床实践及实验研究所拟的复方制剂,以健脾理气中药为基础,配伍清热解毒与软坚化痰药物而形成的,运用于临床已 30 余年。该方以四君子汤为基础方健脾益气,并配以红藤、菝葜、野葡萄藤、藤梨根清热解毒,生牡蛎、夏枯草、天龙软坚散结,白扁豆健脾燥湿等。其中大部分中药具有反突变、反启动作用。采用集落残存法研究四君子汤不同配伍对胃癌细胞的细胞毒作用,发现具有最大的杀伤作用的配伍是四君子全方,健脾参湿的茯苓与其他药味配伍均能提高杀伤效果^[6]。邱佳信教授在组方时以太子参代替人参,因为太子参能明显地抑制由强力致癌剂甲基硝基亚硝基胍(MNNG)造成正常的哺乳类细胞 V79 细胞突变,其反突变作用优于人参^[5]。

2 临床研究

2.1 胃肠安可延长胃癌患者生存期和改善生命质量 邱佳信教授^[5]运用随机分层配对法,将 141 例晚期胃癌患者分别给予中药(胃肠安)、西药(MMF 方案化疗)和中西药结合治疗,研究显示中药及中西医结合治疗的患者 1、2、3 年生存率和中位生存期均高于西药观察组。另一项研究^[7-8]采用单因素及 Cox 多因素回归分析对 166 例胃癌患者临床病理因

素及治疗措施对预后的影响,结果显示胃癌预后与多因素及健脾法为基础的中药胃肠安治疗相关,健脾中药胃肠安治疗是改善胃癌患者预后的保护性因子。随后对 399 例晚期胃癌患者以化疗因素进行分层分析,化疗组与非化疗亚组中中药组的中位总生存期(Overall Survival, OS)均高于对照组^[9]。曹妮达等^[10]研究显示,健脾中药联合化疗对晚期胃癌患者中位生存时间要长于单纯化疗组,并且联合化疗组 QLQ-C30 总健康状况子量表分数上升,生命质量有改善,提示中西医结合治疗晚期胃癌能延长生存期,改善患者生命质量,提高综合疗效。研究团队^[11]随后对伴腹腔转移的晚期胃癌患者进行研究得出中医药加化疗组的中位 OS 高于单纯化疗组。另一项研究^[12]对胃癌术后脾虚证患者进行研究提示中药组(胃肠安)能显著改善患者脾虚证症状,有效率和生存率均高于西药组(常规化疗)由此可见健脾为基础的胃肠安可延长患者生存期和改善生命质量。

2.2 胃肠安减少胃癌患者术后转移 杨金坤等^[13]采用前瞻性研究将 148 例进展期胃癌根治术后患者分为胃肠安组、化疗组和胃肠安加化疗组(中西医结合),结果显示胃肠安组和中西医结合组 1 年转移率分别低于化疗组,胃肠安组的生命质量和复发转移后的生存时间明显好于化疗组;随后将胃癌术后病例进行分组对照,研究显示胃癌术后 1 年转移率,胃肠安组、中西医结合组均优于化疗组^[14]。另外的一项研究^[15]采用前瞻性研究将 95 例进展期胃癌根治术后患者分为中药组、中西医结合组和西药组,研究显示中西医结合组的 3 年、5 年生存率高于西药组;中药组、中西医结合组的 5 年转移率分别低于西药组。随后以无病生存期(Disease-Free Survival, DFS)为研究显示临床病理分期和中药治疗是胃癌根治术后 DFS 的独立影响因素,中药组对Ⅲ期胃癌根治术后患者 1、3、5 年无病生存率高于对照组,提示给予以健脾为基础的胃肠安治疗可延长Ⅲ期胃癌根治术后患者 DFS^[16]。另外研究^[17]以 Cox 多因素分析显示中药治疗是影响ⅢC 期胃癌根治术后患者 DFS 的独立预后因素,中药组的中位 DFS 及 1、2、3、5 年无病生存率均高于非中药组。由此可见以健脾为基础的胃肠安可以减少胃癌患者术后转移。

3 实验研究

3.1 体外研究 目前体外研究发现胃肠安可抑制胃癌细胞的侵袭和转移及上皮间质转化。沈克平等^[14]采用 transwell 小室法显示 10% 胃肠安药物血

清处理 MGC-803 细胞株 24 h,能明显抑制 MGC-803 细胞株的侵袭、趋化运动能力;随后建立人胃癌 SGC-7901 细胞上皮间质转化模型,胃肠安作用后胃癌细胞上皮标记基因 E-cad 蛋白相对表达量升高,间质标记基因 N-钙黏蛋白,波形蛋白相对表达量均降低,相关通路 AKT 表达及磷酸化、转录因子 Twist、Snail 蛋白相对表达量分别降低^[18];同时胃肠安也可能抑制胃癌细胞的氧化应激和炎症反应,改变肿瘤细胞生存微环境,发挥抑制肿瘤生长的作用。另外的研究^[19]以胃癌细胞(SGC-7901 细胞株)为研究对象,胃肠安药物血清处理后的胃癌细胞丙二醛(MDA)、乳酸脱氢酶(LDH)降低,而超氧化物歧化酶(SOD)水平升高;胃肠安组的胃癌细胞核转录因子(NF- κ B)蛋白相对表达量相对于对照组增加。

3.2 体内研究

3.2.1 诱导细胞凋亡 细胞凋亡的异常与肿瘤的发生关系密切,诱导细胞凋亡是目前肿瘤治疗的重要策略及药物作用机制。健脾中药复方胃肠安在体内对胃癌的抑制可能通过抑制增殖、诱导肿瘤细胞凋亡而实现。杨金坤等^[20]研究中药胃肠安和四君子汤均能抑制胃癌细胞裸小鼠移植瘤的生长,诱导人胃癌细胞凋亡。中药四君子汤、胃肠安方剂在体内的抑瘤作用与诱导胃癌细胞凋亡有关,其诱导细胞凋亡作用可能主要与健脾药物有关^[21-22]。赵爱光等^[21]和郑嘉岗等^[23]显示四君子汤、胃肠安方剂均能抑制人胃癌细胞裸小鼠移植瘤的生长,且中药复方干预的肿瘤细胞凋亡指数及凋亡率均高于对照组,电镜并显示较多凋亡细胞和凋亡小体。研究分别建立 SGC-7901 裸小鼠原位移植瘤模型和皮下移植瘤模型,研究显示胃肠安组和 5-Fu 组在 2 种模型中均有抑瘤作用,原位移植瘤模型中,胃肠安组和 5-Fu 组裸小鼠各组淋巴结转移均低于对照组。郑嘉岗等^[23]采用胃小囊法予裸小鼠接种人胃癌细胞 SGC-7901 移植瘤模型,研究显示胃肠安组原位瘤抑制率、肝转移率显著低于对照组;胃肠安组瘤体细胞凋亡指数显著高于对照组。随后的研究^[25-27]通过全基因表达谱芯片方法研究胃肠安复方组与对照组人胃癌移植瘤细胞 mRNA 的表达差异,检测比较分析示共有 45 个 2 倍以上差异表达基因,提示健脾中药胃肠安复方抑制人胃癌细胞裸小鼠移植瘤生长,并可能对肿瘤细胞多基因表达有影响。另外研究^[28-29]发现胃肠安在体内诱导胃癌细胞凋亡可通过半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9(caspase-9)和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(caspase-3)的活化实现,其机制与下调

转录活化因子 3(stat3)和 B 淋巴细胞瘤-2(bcl-2)的 mRNA 及蛋白表达相关。姬颖华等^[30]建立 SGC-7901 胃癌移植瘤裸鼠模型,采用胃肠安不同剂量组给药,结果发现胃肠安不同剂量组小鼠肿瘤生长明显被抑制、生存率明显增加,呈剂量依赖效应;可显著提高肿瘤组织中肿瘤细胞凋亡基因表达,提高凋亡指数,并抑制肿瘤生长,延长荷瘤小鼠的生存时间。另外研究^[31-32]用稳定转染沉默 PTBP3 基因的人胃癌细胞株 MKN45 建立相应的裸小鼠皮下移植瘤模型,结果提示胃肠安抑瘤机制与其下调 MKN45 胃癌细胞 PTBP3、Bcl-2、Stat3 等多基因的表达有关。

3.2.2 抑制转移 邱教授带领的研究团队^[33]以乙基硝基亚硝基胍(ENNG)诱导格犬胃癌后手术切除建立胃癌术后模型,研究显示中药组(胃肠安)术后生存期、生命质量明显优于模型组和化疗组;各组生存 2 个月以上的复发转移率显示中药组优于模型组,中药胃肠安对胃癌术后比格犬的复发转移有一定的防治作用。黏附、降解、移动、血管生成、免疫逃避等诸方面在胃癌侵袭转移过程中至关重要。肿瘤血管生成是肿瘤进展和转移的关键性因素,另外一项研究^[34]发现裸鼠原位移植人胃癌模型中中药组(胃肠安)和西药组(5-Fu)的脏器转移和远处淋巴结转移率均低于对照组;中药组裸鼠瘤体微血管密度(MVD)表达低于对照组,提示胃肠安方能抑制胃癌荷瘤小鼠肿瘤的生长、转移,并能下调肿瘤组织血管密度。随后研究^[35]发现胃肠安方具有抑制人胃癌裸鼠原位移植瘤转移情况及转移密切相关的 CD34 蛋白的表达降低,其抑制胃癌转移的部分作用机制与抑制肿瘤新生血管形成有关。另有研究^[36-37]提示胃肠安方抑制人胃癌裸鼠原位移植瘤转移作用,其抑制胃癌转移的部分作用机制与抑制基质金属蛋白酶 9(MMP-9)蛋白表达及上调基质金属蛋白酶抑制剂(TIMP-1、TIMP-2)蛋白表达有关。多种黏附分子例如上皮型钙黏附蛋白(E-cad)是介导癌细胞与周围组织细胞相互作用是诱发侵袭与转移的前提条件。沈克平等研究发现胃肠安可抑制 SGC-7901 胃癌细胞上皮间质转化,可能抑制 TrkA/B、p38-MAPK 磷酸化以及下调 Snail 转录因子有关。另外一项研究^[38]发现胃肠安抑制 SGC-7901 裸鼠移植瘤生长,及瘤体 P-AKT 及 Twist 蛋白表达降低;提示胃肠安可抑制 SGC-7901 裸鼠移植瘤生长及瘤体 AKT 磷酸化以及下调 Twist 蛋白表达。随后发现胃肠安组与 5-Fu 组及对照组比较,裸小鼠移植瘤组织磷酸化细胞外信号调节激酶 1/2(p-ERK1/2)蛋白表

达较低,胃肠安抑制 SGC-7901 胃癌生长、转移,可能与抑制 p-ERK1/2 相关。

3.2.3 调节免疫 肿瘤免疫治疗的目的是激发和增强机体的免疫系统,控制和清除肿瘤细胞。免疫调节在胃癌综合治疗中发挥着重要作用,研究表明复方胃肠安可以调节机体免疫。赵爱光等^[39]建立人胃癌裸小鼠脾虚证原位移植模型,以健脾为主的中药胃肠安复方治疗后,动物无体重下降,自然杀伤 NK 细胞活性较单纯造模组提高,原位肿瘤生长受到抑制,肿瘤转移灶少,提示复方胃肠安对人胃癌原位移植瘤有抑瘤和改善其脾虚状态的作用。随后研究^[40]发现胃肠安全方组、健脾组、非健脾组和 5-Fu 组抑制 MKN-45 裸鼠皮下移植瘤的生长,中药各组 NK 细胞杀伤活性、血清干扰素 γ (IFN- γ) 含量、自然杀伤 NK 细胞表面的型凝集素样活化性受体 (NKG2D) 表达量均升高,以健脾为基础的中药复方有抑瘤和增强宿主非特异性免疫的作用,且健脾组分在其中起主导作用。另外一项研究^[41]采用人胃癌细胞 SGC-7901 裸小鼠脾包膜下移植模型,多元回归分析瘤质量、瘤块体积与肿瘤转移数量与红细胞免疫关系有显著关系,提示健脾中药能显著调节红细胞免疫功能,其抑瘤作用与增强 C3b 受体活性,减少体内免疫复合物堆积,改变红细胞免疫功能紊乱有关。

4 结语

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,是一种高度异质性的恶性肿瘤,手术切除仍是目前唯一可能治愈的手段,然而根治术后胃癌患者仍有 60% 会出现局部复发或远处转移。中医药治疗胃癌,以辨证论治为原则,以复方治疗为特征,在预防根治术后复发、转移,延长患者生存方面有一定作用,已成为我国胃癌临床治疗中的一大特色。大量临床研究证实了健脾为基础的中药复方制剂胃肠安治疗中晚期胃癌,不仅部分控制肿瘤的进展,延长患者生命,提高生命质量,而且对术后患者具有防止复发和转移的作用。通过实验研究发现胃肠安的作用机制与诱导肿瘤细胞凋亡、抑制转移、调节免疫功能有关并涉及对细胞凋亡相关基因的表达调控。在临床和实验两方面均证实了健脾复方胃肠安在胃癌治疗中的重要作用。

参考文献

- [1] 邱佳信,带津良一,四宫义也,等. 岐黄之术在肿瘤防治中的应用——中日医师之间的对话之一[J]. 上海中医药杂志,1994,28(12): 1.
- [2] 赵爱光,杨金坤,郑坚,等. 脾虚与胃癌发生、发展的相关性研究[J]. 上海中医药杂志,1998,32(5): 10-12.

- [3] 沈克平,赵海磊,郑坚,等. 进展期胃癌患者脾虚状况与生存期关系之探讨[J]. 中医研究,1999,33(5): 15-17.
- [4] 邱佳信,唐莱娣,左建平,等. 中药的反突变作用研究[J]. 上海中医药杂志,1985,19(9): 46-49.
- [5] 邱佳信,唐莱娣,高卫平. 健脾中药防治消化道恶性肿瘤的作用原理研究[J]. 上海中医药杂志,1987,21(6): 45-47.
- [6] 邱佳信,杨金坤,唐莱娣,等. 晚期恶性肿瘤的异病同治——健脾法在消化道恶性肿瘤中的应用[J]. 上海中医药杂志,1984,18(1): 2-4.
- [7] 赵爱光,蔡泳,杨金坤,等. 健脾法为基础的中医药干预对胃癌预后的影响[J]. 世界华人消化杂志,2005,13(9): 1055-1058.
- [8] 赵爱光,曹雯,徐燕,等. 以健脾为基础的复方辨证治疗对老年胃癌患者生存期的影响[J]. 中西医结合学报,2010,8(3): 224-230.
- [9] Xu Y, Zhao AG, Li ZY, et al. Survival benefit of traditional Chinese herbal medicine (a herbal formula for invigorating spleen) for patients with advanced gastric cancer[J]. Integr Cancer Ther, 2013, 12(5): 414-422.
- [10] 曹妮达,赵爱光,杨金坤. 中西医结合治疗晚期胃癌生存期分析[J]. 中西医结合学报,2010,8(2): 116-120.
- [11] Zhao L, Zhao AG, Zhao G, et al. Survival benefit of traditional Chinese herbal medicine (a herbal formula for invigorating spleen) in gastric cancer patients with peritoneal metastasis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014: 625493.
- [12] 韩颖盈,顾纓,赵海磊,等. 胃肠安治疗胃癌术后脾虚证的临床观察[J]. 上海中医药杂志,2002,36(12): 4-6.
- [13] 杨金坤,郑坚,沈克平,等. 中药胃肠安防治进展期胃癌术后转移的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志,2003,23(8): 580-582.
- [14] 沈克平,潘传芳. 胃肠安方抑制胃癌转移的临床观察及对胃癌细胞株侵袭转移的影响[J]. 现代肿瘤医学,2007,15(9): 1301-1303.
- [15] 周浩,郑坚,沈克平. “胃肠安”方治疗进展期胃癌的临床研究[J]. 肿瘤,2007,27(6): 487-489.
- [16] 孙姗姗,赵爱光,杨金坤,等. 健脾为基础的复方辨证治疗对胃癌根治术后无病生存期的影响[J]. 世界华人消化杂志,2011,19(6): 581-587.
- [17] 朱晓虹,赵爱光,李宏伟,等. 基于健脾为基础的辨证治疗方案对ⅢC期胃癌根治术后患者无病生存期的影响[J]. 中国肿瘤,2016,25(7): 569-574.
- [18] 沈克平,王海永,胡兵,等. 胃肠安对人胃癌 SGC-7901 细胞 TGF- β 1 诱导上皮间质转化作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(23): 132-135.
- [19] 周婷,刘宏浩,张杰伟,等. 胃肠安对胃癌细胞氧化应激及炎症活化的影响[J]. 现代生物医学进展,2013,13(35): 6856-6859, 6875.
- [20] 杨金坤,赵爱光,赵海磊. 胃肠安诱导人胃癌细胞凋亡的实验研究[J]. 中医药学刊,2003,21(6): 908-909.
- [21] 赵爱光,杨金坤,赵海磊. 健脾中药诱导人胃癌细胞裸小鼠移植瘤细胞凋亡的实验研究[J]. 世界华人消化杂志,2000,8(7): 737-740.
- [22] Zhao AG, Zhao HL, Jin XJ, et al. Effects of Chinese Jianpi herbs on cell apoptosis and related gene expression in human gastric cancer grafted onto nude mice[J]. World J Gastroenterol, 2002, 8(5): 792-

796.

- [23] 郑嘉岗, 赵爱光, 顾纘, 等. 胃肠安对人胃癌细胞 SGC-7901 原位移植瘤细胞增殖和凋亡的影响[J]. 胃肠病学, 2006, 11(6): 336-339.
- [24] 赵海磊, 赵爱光, 尤圣富, 等. 健脾中药复方胃肠安对人胃癌裸小鼠原位移植瘤生长和转移的影响[J]. 中西医结合学报, 2005, 3(5): 378-381.
- [25] 赵爱光, 赵海磊, 杨金坤, 等. cDNA 微阵列技术检测胃肠安复方对人胃癌细胞基因表达谱的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2004, 12(2): 67-70.
- [26] 赵爱光, 杨金坤, 尤圣富, 等. 中药 WCA 对人胃癌细胞 SGC-7901 体内作用基因的筛选与验证[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(19): 2028-2036.
- [27] 赵爱光, 杨金坤, 尤圣富, 等. 中药胃肠安诱导裸鼠胃癌移植瘤细胞凋亡的途径及基因调控的研究[J]. 中西医结合学报, 2007, 5(3): 287-297.
- [28] 赵爱光, 杨金坤, 尤圣富, 等. 中药胃肠安诱导裸鼠胃癌移植瘤细胞凋亡的途径及基因调控的研究[J]. 中西医结合学报, 2007, 5(3): 287-297.
- [29] Zhao AG, Yang JK, You SF, et al. Effects of Chinese herbal recipe Weichang'an in inducing apoptosis and related gene expression in human gastric cancer grafted onto nude mice[J]. Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao, 2007, 5(3): 287-297.
- [30] 姬颖华, 杨晓煜, 王萃楠. 中药复方胃肠安对人 SGC-7901 胃癌细胞裸鼠移植瘤的抑制作用及机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26(2): 160-164.
- [31] 陈彬, 慕晓艳, 赵爱光, 等. 胃肠安调控 PTBP3 对胃癌细胞中多基因表达的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(5): 481-487.
- [32] Chen B, Zhao AG, Shao J, et al. The effects of PTBP3 silencing on the proliferation and differentiation of MKN45 human gastric cancer cells[J]. Life Sci, 2014, 114(1): 29-35.
- [33] 韩颖盈, 沈克平, 杨金坤. 中药胃肠安对比格犬胃癌术后转移的抑制作用[J]. 上海中医药大学学报, 2008, 22(4): 65-68.
- [34] 周浩. “胃肠安”对胃癌模型裸鼠肿瘤的抑制作用及其机理的初步研究[J]. 江苏中医药, 2007, 39(10): 70-72.
- [35] 沈克平. 胃肠安方对人胃癌裸鼠原位移植瘤生长和转移的影响及其对血管生成的影响[C]. 上海: 第二十次全国中西医结合消化系统疾病学术会议, 2008.
- [36] 潘传芳, 梁未末, 顾贤, 等. 胃肠安方对人胃癌生长、转移及血管生成和 MMP2 表达的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2009, 23(1): 64-66.
- [37] 潘传芳, 梁未末, 顾贤, 等. 胃肠安方对胃癌基质金属蛋白酶 9 及基质金属蛋白酶抑制因子 1/2 蛋白表达的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2012, 20(10): 438-441.
- [38] 王海永, 沈克平, 胡兵, 等. 胃肠安对人胃腺癌细胞 (SGC-7901) 裸鼠移植瘤 p-AKT 及 Twist 蛋白表达的影响[J]. 中医学报, 2011, 26(12): 1409-1411.
- [39] 赵爱光, 赵海磊, 杨金坤, 等. 人胃癌原位移植模型中宿主脾虚证的探讨[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2001, 9(4): 198-204.
- [40] 苑伟, 陈彬, 赵爱光, 等. 健脾复方对人胃癌细胞株 MKN-45 裸小鼠皮下移植瘤模型非特异性免疫功能的影响[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(9): 2766-2770.
- [41] 刘静. 健脾为主中药对人胃癌移植瘤裸鼠肿瘤生长与转移及红细胞免疫功能影响的实验研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2007, 14(2): 107-109.

(2016-10-20 收稿 责任编辑: 杨觉雄)

(上接第 2863 页)

- [15] 亓云鹏, 胡杰伟, 柴逸峰, 等. 代谢组学数据处理研究的进展[J]. 计算机与应用化学, 2008, 25(9): 1139-1142.
- [16] Brindle JT, Nicholson JK, Schofield PM, et al. Application of chemometrics to 1H NMR spectroscopic data to investigate a relationship between human serum metabolic profiles and hypertension[J]. Analyst, 2003, 128(1): 32-36.
- [17] Lindon JC, Nicholson JK, Holmes E, et al. The role of metabonomics in toxicology and its evaluation by the COMET project[J]. Toxicol Appl Pharm, 2003, 187(3): 137-146.
- [18] 蒋宁, 张永祥, 杜冠华. 新思路·新方法-中药药理学研究与中药新药研发[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(9): 893-909.
- [19] 吴修红, 赵闯, 孙晓兰, 等. 基于代谢组学方法的中药药效物质基础研究进展[J]. 中医学报, 2017, 45(1): 87-89.
- [20] 雷礼蛟. 柴胡注射液药效动力学及代谢组学研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2014.
- [21] 杜婷, 李冰涛, 张启云, 等. 参附注射液对心源性休克大鼠血浆内源性物质影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(22): 254-257.
- [22] Guo ZL, Zhu Y, Su XT, et al. DanHong injection dose-dependently varies amino acid metabolites and metabolic pathways in the treatment of rats with cerebral ischemia[J]. Acta Pharmacol Sin, 2015, 36(6): 748-757.
- [23] 吴宏伟, 高健, 李韶菁, 等. 基于液相色谱-串联质谱的氨基酸代谢组学方法研究黄芪注射液治疗脑缺血[J]. 分析化学, 2013, 41(3): 344-348.
- [24] 王恒和, 张富康, 程刚, 等. “证治代谢组学”假说的研究思路与实践[J]. 中国全科医学, 2016, 19(19): 2344-2347.
- [25] 严蓓, 阿基业, 郝海平, 等. 气阴两虚证心肌缺血模型方证对应的代谢组学表征[J]. 药学报, 2011, 46(8): 976-982.
- [26] 王卓, 张青山, 毛茜, 等. 代谢组学在中药毒性评价中的应用[J]. 中医学报, 2014, 42(6): 85-89.
- [27] 刘晓娟. 基于 UPLC-Q-TOF/MS 的代谢组学技术在脉络宁注射液急性过敏反应研究中的应用[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2014.
- [28] 胡中慧. 莲必治注射液安全性再评价研究[D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2010.
- [29] 高荣. 银黄注射液和银黄口服液在大鼠体内的药动学-药效学研究及代谢组学初步研究[D]. 成都: 四川大学, 2007.

(2016-07-13 收稿 责任编辑: 徐颖)