

## 溃疡性结肠炎癌变的中西医防治策略\*

沈洪<sup>1</sup> 朱磊<sup>1</sup> 邢敬<sup>1</sup>



沈洪,医学博士,教授,二级主任中医师,博士研究生指导老师,博士后合作导师。享受国务院政府特殊津贴专家,首批岐黄学者和全国优秀中医临床人才,全国老中医药专家学术经验继承指导老师,江苏省名中医,江苏省医学领军人才和江苏省中医药领军人才。现任南京中医药大学附属医院(江苏省中医院)消化病研究所所长,江苏省中医消化临床医学研究中心主任,江苏省医学创新中心主任。兼任中国医疗保健国际交流促进会中西医结合脾胃病学分会主任委员、中华中医药学会脾胃病分会副主任委员、世界中医药学会联合会消化病专业委员会副会长、中国民族医药学会脾胃病分会副会长、中国医药教育协会炎症性肠病专业委员会副主任委员、中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会常委、江苏省中医药学会脾胃病专业委员会主任委员、江苏省医学会消化病学分会炎症性肠病学组组长等。《中国中西医结合消化杂志》和《南京中医药大学学报》副主编,《中医杂志》和《北京中医药》等杂志编委。主持国家级课题 7 项,省部级课题 6 项。获省部级科学技术进步二等奖 5 项、中药新药证书 1 项、发明专利 3 项和软件著作权 3 项。主编《溃疡性结肠炎—中西医的过去、现在与未来》等专著 10 部,副主编专著 7 部。发表 SCI 论文 22 篇,核心期刊论文 280 余篇。

**[摘要]** 溃疡性结肠炎是结直肠癌发生的重要危险因素,如何有效控制炎症、降低溃疡性结肠炎癌变发生率是临床重要问题。中医药多成分、多环节和多靶点的作用特点,在控制炎症、预防癌变、已变防复方面具有重要意义。本文对溃疡性结肠炎相关结直肠癌的发病机制、监测预防及中医药防治癌变的研究进展进行总结,重在探讨中医药防治溃疡性结肠炎癌变的策略,以期临床提供参考。

**[关键词]** 中医药;溃疡性结肠炎;溃疡性结肠炎相关结直肠癌;治疗策略

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.03.01

[中图分类号] R574.62 [文献标志码] C

### Strategies and methods of Traditional Chinese Medicine in the prevention and treatment of ulcerative colitis associated colorectal cancer

SHEN Hong ZHU Lei XING Jing

(Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210029, China)

Corresponding author: SHEN Hong, E-mail: shenhong999@163.com

**Abstract** Ulcerative colitis is an important risk factor for colorectal cancer. How to control the inflammation of ulcerative colitis effectively and reduce the incidence of ulcerative colitis canceration is an important research contents of ulcerative colitis. The characteristics of multi-component, multi-link and multi-target of Traditional Chinese Medicine(TCM) play an important role in controlling inflammation, preventing canceration and preventing recurrence after operation. This article summarizes the pathogenesis, monitoring and prevention of colorectal cancer associated with colitis, and the research progress in the prevention and treatment of canceration with TCM, focusing on the discussion of strategies and methods of TCM in the prevention and treatment of ulcerative colitis associated colorectal cancer, in order to better guide clinical practice.

\*基金项目:国家重点研发计划中医药现代化研究专项(No:2017YEC1700104)

<sup>1</sup>南京中医药大学附属医院消化科(南京,210029)

通信作者:沈洪,E-mail:shenhong999@163.com

**Key words** Traditional Chinese Medicine; ulcerative colitis; ulcerative colitis-associated colorectal cancer; treatment strategy

结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一,最新数据显示其在我国癌症中的发病率已上升至第 2 位,居常见癌症死亡原因的第 4 位,带来了沉重的社会负担<sup>[1]</sup>。溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发生的危险因素之一<sup>[2]</sup>,欧美及亚洲的研究发现,UC 患者患 CRC 的风险比普通人高 3~5 倍<sup>[3]</sup>,且随病程延长癌变风险不断增高<sup>[4]</sup>。

中药多成分、多环节和多靶点的作用特点,在 UC 相关结直肠癌(ulcerative colitis-associated colorectal cancer, UC-CRC)的防治中具有优势,在控制炎症、预防癌变、术后防复发方面具有重要价值,本文试就中西医结合的防治策略探讨如下,以俾临床参考。

### 1 中西医视角下 UC-CRC 的发病机制

UC-CRC 的发病机制不同于散发性 CRC,主要由炎症驱动,经历阴性异型增生、异型增生、低级别异型增生、高级别异型增生和癌等多阶段、多步骤过程,并与下列因素密切相关。

#### 1.1 遗传因素

从结肠炎到发育不良再到癌症的过程伴随着广泛的单核苷酸突变(single nucleotide alterations, SNA)和拷贝数变化(copy number alterations, CNAs)<sup>[5]</sup>。与散发性结肠癌患者相比,UC-CRC 患者平均基因突变负担为每 Mb 3.0 个 SNA(增高 20%)。突变型 APC、TP53、K-ras 可在早期散发性 CRC 中发现,在 UC-CRC 中很少检测到<sup>[5]</sup>。对儿童 UC-CRC 相关基因的研究显示,与肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)对照组相比,活动期组肿瘤相关基因 PIM2 和 SPI1 的表达水平显著升高( $P < 0.05$ ),而 TP53 和 APC 的表达水平明显低于缓解期组和对照组( $P < 0.05$ )<sup>[6]</sup>。此外,在 UC-CRC 的癌旁非增生组织也积累了克隆扩增突变,表明非增生组织存在较大的突变负担(平均 47SNAs),为 UC-CRC 癌变提供了癌前突变微环境<sup>[7]</sup>。

DNA 甲基化是肿瘤发生中的早期表现遗传学改变。据报道,APC、EYA4、FOXE1、HPP1 和 SYNE1 等基因在 UC-CRC 中高度甲基化,而 BVES、ER、EYA4、Mint1、MYOD、p16、PSD 等基因亦在不同程度的甲基化<sup>[8]</sup>。MicroRNA 是另一种表观遗传子,在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)等多种免疫介导性疾病的调节中发挥核心作用,涉及异型增生、TP53 通路、信号转导、细胞增殖、免疫应答等多个方面<sup>[9]</sup>。Toll 样受体 4(toll-like receptors 4, TLR4)是革兰阴性菌

(包括两种结肠炎相关 CRC 相关病原体具核梭杆菌和沙门菌)脂多糖的经典模式识别受体,是连接 UC 和 CRC 的关键桥梁分子。MicroRNA-155 可通过靶向负调节因子 SOCS1 和 SHIP1 增强 TLR4 信号通路,诱导 microRNA-155 的表达,形成 TLR4-microRNA-155 正反馈环,协同促进 CRC 的发展<sup>[10]</sup>。

#### 1.2 免疫调控

UC 肠黏膜的炎症细胞主要由浸润的固有免疫细胞组成,其可产生大量的活性氧(reactive oxygen species, ROS),诱发氧化 DNA 损伤,是 UC 患者癌症风险增加的主要因素<sup>[11]</sup>。DNA 损伤反应通路的激活可以导致端粒缩短和诱导细胞衰老,促进上皮细胞的突变,最终导致异型增生和癌变<sup>[6]</sup>。Gpr35 是指一种 G 蛋白偶联受体,通过 Na/K-ATPase 依赖性离子泵和 Src 活化促进新生血管的生成和 MMP2 活性。有研究表明,巨噬细胞中 Gpr35 的缺失可显著抑制结肠肿瘤的生长和血管的生成<sup>[12]</sup>。亲环素(Cyps)是生物中普遍存在的蛋白质家族,在炎症的刺激下,多种细胞分泌 iCypA 形成 eCypA,二者都可以通过 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 通路调控多种因子,并调节免疫细胞发挥调控 IBD 相关的细胞增殖、迁移、浸润、黏附、凋亡、自噬等生物学功能,参与癌变过程<sup>[13]</sup>。

#### 1.3 肠道微生态

肠道微生态与 UC-CRC 的关系密切。有学者对正常肠黏膜、腺瘤性息肉和腺癌黏膜组织进行了 16sRNA 宏基因组的测序,发现在 CRC 患者中显著富集的 5 种核心特征菌群分别是脆弱拟杆菌、念珠菌、微小单胞菌、消化链球菌和颗粒链菌<sup>[14]</sup>。人肠道中的 pks+ 大肠杆菌可以诱发 CRC,该细菌在炎症性肠病和结肠癌患者中的比例升高<sup>[15]</sup>。细菌代谢产物可以触发肿瘤坏死因子(tumour necrosis factor, TNF)和 IL-17 等促炎因子的释放,促进肿瘤的发生。表面屏障功能的丧失可导致共生菌和病原菌从肠腔侵入,诱导髓系细胞的炎症反应促进肿瘤发生。细菌还可通过募集免疫抑制细胞[如髓系衍生抑制细胞(MDSC)和调节性 T 细胞(Treg)]或通过将免疫细胞极化为促致瘤和(或)免疫抑制表型而导致肿瘤微环境中的免疫抑制<sup>[11]</sup>。

真菌生物群也可能影响结直肠肿瘤的发生,可以通过降低促炎细胞因子(如 TNF 和 IL-6)的水平或招募免疫抑制细胞来抑制免疫<sup>[11]</sup>。有研究发现,肠道病毒组丰富度随着 IBD 和 CRC 患者病情的加重而增加,而细菌多样性和丰富度则降低,反映了疾病与细菌和病毒微生物组的反向相关性。

病毒组可直接感染肠道或通过细菌间接影响宿主,与宿主免疫系统相互作用,进而诱发免疫应答<sup>[16]</sup>。

#### 1.4 中医认识

**1.4.1 脾气虚弱为起病之本** 脾为后天之本,气血生化之源,不仅为人的生命活动提供营养物质,维持正常的新陈代谢,也是重要的免疫功能,故云“四季脾旺不受邪”。脾虚失于健运,水谷不归正化,反成生湿之源;饮食所伤,湿邪所犯,易伤脾胃,薛生白谓“太阴内伤,湿饮停聚,客邪再至,内外相引,故病湿热”,章虚谷曰:“湿土之气,同类相召,故湿热之邪,始虽外受,终归脾胃”。另从本病的遗传背景和免疫机制而言,肾气不足往往参与其中。

**1.4.2 湿热蕴肠为发病之因** 湿热蕴结大肠,损伤肠络脂膜,血败肉腐而成疡,是导致本病的主要病理机制。湿为阴邪,黏滞难化,多与热邪胶着,导致病情的反复发作,也是启动炎癌转化的始动因子。湿热致瘀,瘀热伤络,便下脓血;湿热稽留,损伤脾肾,迁延难愈。而在疾病的演变过程中,基于患者的体质等因素,还可出现寒湿、湿浊、痰湿、痰瘀等病理因素,最终向湿毒癌毒转变。

**1.4.3 湿毒瘀滞致炎癌之变** 大肠湿热胶着不化,阻碍气血津液运行,由浊成痰,搏血成瘀,热郁酿毒。湿热毒蕴,痰瘀互结,渐成癌毒之变。其由微渐著,由聚成积,癥积既成,阻滞气血更甚,又夺精微以自养,以致实者更实,虚者愈虚,成恶性疾病。

**1.4.4 癌毒损正酿恶化之果** 癌瘤既成,进而损伤正气,耗竭气血精微,破坏脏腑功能。正气受损,无以防御,癌毒流注,侵袭其他脏腑,停积它处,由微渐著;正气亏虚,无以制邪,邪气鸱张,气化失常,脏腑衰败、气血耗竭,终成不归之变。

## 2 规范做好 UC-CRC 的监测与防治

### 2.1 监测

UC-CRC 的发生存在多种危险因素,包括疾病持续时间、病变范围、炎症程度、合并原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)、家族史、发病年龄等<sup>[17]</sup>。对存在危险因素的患者应进行随访和监测,结肠镜检查是临床最重要的监测手段。临床风险因素的评估分层决定了 UC 患者结肠镜检查的频率。根据欧洲克罗恩病和结肠炎组织(European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO)等机构指南的建议,轻度全结肠炎、炎症后息肉、一级亲属 CRC>50 岁 CRC 家族史者需 3 年查一次肠镜;中重度全结肠炎、异型增生、过去 5 年内出现狭窄、合并 PSC、或一级亲属 CRC<50 岁 CRC 家族史者需每年查一次肠镜<sup>[18]</sup>。2021 年美国胃肠病学会(American Gastroenterological Association, AGA)指南建议炎症性肠病存在中重度炎症、PSC、结肠癌家族史及 5 年内高危异型增生

患者要进行年度结肠镜检查<sup>[19]</sup>。应优化异型增生的检测条件和做法,与普通结肠镜相比,染色内镜所检测出的肠道炎症程度和范围与组织病理学有更好的相关性,并且可将肿瘤的检出率提高两倍<sup>[20]</sup>。当黏膜发现可疑异常增生或与周围黏膜有明显不同时,应进行靶向活检。如有异型增生或 PSC 病史,则应考虑进行非靶向活检。筛查结肠镜阴性后,应根据 CRC 的危险因素,每 1~5 年进行一次肠镜检查。对于发生结直肠发育不良的高危人群(既往 CRC 或发育不良, PSC)应至少每年进行一次肠镜检查<sup>[19]</sup>。一项回顾性多中心队列研究表明,UC 肠镜病理显示低级别异型增生的患者发生结肠癌的风险增加,中重度活动性组织学炎症、轻度异型增生(LGD)体积>1 cm、LGD 不可见或无法完全切除、多病灶与 UC-CRC 显著相关,以这 4 个因素做主要参数构建 UC-CaRE 可以预测 UC-CRC 的发生<sup>[21]</sup>。

在理化指标方面,C 反应蛋白(CRP)、血沉(ESR)、白蛋白和全血细胞计数(血红蛋白、白细胞计数和血小板)能够反映全身炎症水平,可作为疾病活动指标进行常规监测。这些炎症标志物与 UC 的结肠癌变之间存在显著的相关性<sup>[22]</sup>,但在散发性(非 IBD)CRC 中,上述炎症指标也可随着结肠癌分期的进展而持续显著增加<sup>[23]</sup>,因此它们是否可作为预测生物标志物使用有待确定。粪便钙卫蛋白(fecal calprotectin, FC)临床中也用于监测 UC 活动性,但作为诊断或检测结肠癌的价值尚不清楚<sup>[24]</sup>。

研究显示,UC 癌变过程中的基因变异可作为预测癌变的潜在靶点。如抑癌基因 TP53 的突变、CDKN2A 和 CDK2AP217pLOH 的甲基化可在早期 UC-CRC 患者的黏膜中检测到,而 Apc 基因的突变通常发生在晚期 UC-CRC。此外,MSI、p16INK4a、KARS、TGFB2 基因的突变,CpG 岛、EYA4 甲基化也在 UC-CRC 中以不同的频率发生<sup>[8,25]</sup>。

### 2.2 化学预防

化学预防可以降低无 IBD 的普通人群中结直肠腺瘤和 CRC 的发生。5-氨基水杨酸(5-ASA)广泛用于 UC 的治疗,有研究表明,5-ASA 可通过 NF- $\kappa$ B 和 WNT/ $\beta$ -catenin 通路降低下游的转录活性,发挥抗癌作用,减少 UC-CRC 的发生率<sup>[26]</sup>。此外,还有研究报道抗 TNF 可预防 UC 癌变。法国一项研究共纳入 32 403 例 UC 患者,其中 15 542 例(48.0%)使用抗 TNF 治疗,在平均 6.1 年(198 249 例/年)的随访中,有 246 例发生 CRC 癌变(年发病率为 1.24%,95%CI:1.10~1.41)。在所有使用抗 TNF 治疗的人群发生 CRC 的风险并没有降低(HR=0.85,95%CI:0.58~1.26),而

长病程患者(病程 $\geq 10$ 年)使用抗 TNF 治疗组 CRC 的风险降低( $HR = 0.41, 95\% CI: 0.20 \sim 0.86$ )<sup>[27]</sup>。

### 2.3 内镜治疗

对于边界清晰、无浸润性癌或明显黏膜下纤维化的病变,应考虑进行内镜治疗。 $\leq 5$  mm 的息肉首选冷息肉切除术(cold snare polypectomy, CSP);6~9 mm 无蒂息肉不建议行活检钳除,可行 CSP;10~19 mm 无蒂息肉建议行热圈套器息肉切除术(hot snare polypectomy, HSP)。带蒂息肉建议用 HSP 治疗,对于头直径 $\geq 20$  mm 或蒂直径 $\geq 10$  mm 的带蒂息肉,建议注射稀释肾上腺素和(或)机械止血对蒂进行预处理; $\geq 20$  mm、无蒂、横向扩散的或复杂的息肉,应由经过适当训练和有经验的内镜医师、在条件充足的内镜中心切除。大多数结直肠病变可以通过标准息肉切除术和(或)内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)治疗性切除。怀疑浅表浸润性癌的病变应采取整块 EMR,内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)或手术切除。高度怀疑有浅表黏膜下侵犯的结直肠病变,标准息肉切除术或 EMR 无法全部切除的,可考虑采用 ESD 切除术。深层黏膜下浸润的病变不应内镜下治疗,而应行手术治疗<sup>[28]</sup>。

### 3 中医药防治 UC-CRC 的研究进展

中医药治疗 UC-CRC 的报道日益增加。如芍药汤及其加减方临床上广泛用于 UC 的治疗并取得了较好的疗效,其作用机制有干预炎症反应、调节免疫功能、改善肠道微生态、修复黏膜屏障等,其主要有效成分为黄芩苷、芍药苷和黄连素等<sup>[29]</sup>。实验研究证实,芍药汤可减少 AOM/DSS 诱导的 UC-CRC 肿瘤的数目及大小,其机制与降低 PCNA、COX-2 和 p53 蛋白表达,改善 AOM/DSS 及 Snail 诱导的 EMT,抑制 NF- $\kappa$ B 的激活及下调炎症因子水平有关<sup>[30]</sup>。有研究也发现芍药汤对 AOM/DSS 诱导的 CRC 小鼠的保护和预防作用,通过抑制炎症和防止氧化应激诱导的细胞损伤,来抑制小鼠急性慢性结肠炎的发展,从而阻止癌变的发生,其肠道保护作用与 Nrf2/ARE 信号通路有关<sup>[31]</sup>。Sui 等<sup>[32]</sup>的研究表明,薏苡附子败酱散可通过调节肠道菌群,减少 APCMin/+ 小鼠肠淋巴和肠系膜淋巴结中 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3 阳性 Treg 细胞蓄积,延缓 APCMin/+ 小鼠肠癌的发生。乌梅丸治疗寒热错杂型 UC 有较好的临床疗效。研究表明,乌梅丸可减少结肠组织中肿瘤细胞的增殖,降低小鼠结肠肿瘤中 p65、IL-6 和 p-STAT3 的表达,促进肠道微生态平衡恢复,通过调节 NF- $\kappa$ B/IL6-STAT3 信号通路防治肠癌<sup>[33]</sup>。复方苦参汤对 UC-CRC 的预防作用和机制是抑制结肠肿瘤的生

长和炎症相关细胞因子的释放,构建抑癌微环境<sup>[34]</sup>。有研究观察复方血竭制剂对 AOM/DSS 所致小鼠 UC-CRC 模型的作用,结果显示,和模型组多处息肉状隆起及不同程度上皮内瘤变、散在癌变相比,治疗组少量低级别上皮内瘤变,未见癌变;其机制可能与促进结肠组织炎症缓解以及抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路的激活有关<sup>[35]</sup>。对防治 CRC 癌前病变的中药复方参白解毒方(苦参、白花蛇舌草、党参、白术等)的机制研究发现,参白解毒方能减少 DSS 细胞毒性,增加 FHC 细胞的 Cyclin A2、CDK1 蛋白表达,进而逆转 DSS 导致的 FHC 细胞 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期阻滞,增加细胞活力<sup>[36]</sup>。孙姮等<sup>[37]</sup>基于分子对接探讨还涎方抑制 UC 癌前病变的机制,结果显示与模型组比较,还涎方(守宫、地龙、蜂蛹、鼠妇虫)组 p53、COX-2 和 bcl-2 蛋白表达水平显著降低( $P < 0.01$ );p53、COX-2 和 bcl-2 与还涎方中主要成分进行分子对接,亲和力水平  $COX2 > p53 > bcl-2$ ;说明还涎方可通过干预 COX-2、p53、bcl-2 靶点抑制 UC 癌前病变的发生。白花蛇舌草是治疗 CRC 的传统中草药,有研究表明,白花蛇舌草可通过下调血管内皮生长因子-C 的表达和分泌,降低大肠癌细胞的存活率和迁移能力<sup>[38]</sup>。绿茶提取物 NTs 能有效抑制肠道炎症反应,恢复受损的结肠屏障,提高肠道菌群多样性和整体丰度,从而预防或减少 UC-CRC<sup>[39]</sup>。 $\beta$ -榄香烯是从传统中药莪术中分离的生物活性化合物,联合西妥昔单抗可通过诱导铁死亡和抑制上皮-间质转化治疗 RAS 突变型 CRC<sup>[40]</sup>。黄芩苷可通过促进肿瘤细胞凋亡,减少 c-Myc 和 oncomirs 的表达,抑制肠癌<sup>[41]</sup>。

### 4 中医药防治 UC-CRC 的策略

UC-CRC 的防治应实行中医药全链条干预策略,从治未病的角度出发,重视中医药的全程参与。具体应用时,在把握脾肾虚弱,湿热蕴肠,浊毒瘀滞,由浅入深,癥积成瘤的 UC 炎癌转化基本病机的基础上,针对不同的病变阶段,分析其病机重点,随证治之。

#### 4.1 炎症活动期——未病先防,祛邪为主,扶正为辅

对于 UC 患者来说,在积极控制 UC 症状的同时不能忽视对癌变的预防。炎症在诱发 UC 癌变过程中发挥着重要作用,因此控制炎症在预防癌变中的意义重大。炎症活动期以祛邪为主,扶正为辅。清肠化湿祛除致癌始动因子,健脾补肾,扶助正气,调节免疫平衡,防止病邪内生。

湿热蕴肠是 UC 癌变的始动病理因素,清肠化湿能有效控制肠道炎症,需贯穿 UC 治疗的始终。代表方剂如芍药汤、白头翁汤。常用药物白头翁清肠胃湿热及血分热毒,为治热毒血痢之良药;黄连苦寒,善清湿热,为治痢要药;黄芩清大肠湿热,有止血之功。湿热较甚,可叠加黄柏清热燥湿,解毒

疗疮,马齿苋清热利湿,凉血解毒,地锦草清热利湿,凉血止血,生薏苡仁清热排脓、利水渗湿,秦皮清热燥湿,收涩止痢。同步配伍地榆、茜草凉血止血,化瘀敛疮;白蔹、白及敛疮护膜,生肌愈疡。

祛邪的同时不忘扶助正气,调节免疫,筑牢肠道屏障。治以健脾益气,培补后天,代表方参苓白术散,常用药以黄芪、白术、茯苓、山药为主,黄芪补气升阳,托毒排脓,敛疮生肌;白术、茯苓运脾又可化湿,山药脾肾双补,又有护膜之功。同时,注意补肾培元,夯实先天,代表方四神丸,常用药补骨脂、益智仁、菟丝子、熟地等,其中补骨脂易致肝损伤,需注意肝功能监测。熟地常与苍术或砂仁配伍,以滋而不膩。

#### 4.2 癌前病变期——既病防变,扶正祛邪,攻补各宜

在癌前病变期(异型增生、息肉样病变),病机的重点为邪盛正虚,邪盛为湿毒瘀滞,甚者痰瘀互结,《金贵要略心典》曰“毒者,邪气蕴结不解之谓”,治疗应中西互补,联合治疗。在西药化学预防、内镜治疗或手术治疗的同时,联合中医清热祛湿,解毒防癌,活血化瘀,软坚散结,培补脾肾,扶助正气治疗。注意复法复方,攻补平衡。祛邪取苦参、土茯苓、椿根皮、黄芩、败酱草、薏苡仁和藿香等清热化湿,导浊祛毒;白花蛇舌草、藤梨根、仙鹤草清热解毒、防微杜渐,以阻癌变;莪术、丹皮、当归、冬凌草等活血化瘀,软坚散结。扶正以四君子汤加黄芪。

#### 4.3 癌变期——已变防复,主以扶正,兼以祛邪

UC-CRC 癌变期邪气鸱张,癌毒耗劫气血津液,损伤脾肾诸脏,因实致虚,正气愈虚,无力抗邪,邪气更猖。如行内镜或手术治疗,则邪抑而气血受损,故治疗应主以扶正,兼以祛邪。扶正应培补先天后天,益气养血固本为主,代表方剂如补气运脾汤、六味地黄丸,常用药物如黄芪、党参、炒白术、茯苓、甘草、灵芝、女贞子、熟地、山药、山茱萸、枸杞子、炒薏苡仁、炒当归等。祛邪则在清肠化湿,控制肠道炎症的基础上,根据患者的体质和癌毒的盛衰,酌合解毒(清热解毒、化痰解毒、化瘀解毒等)或攻毒(以毒攻毒之虫类药、矿物药)之品。

值得注意的是本病虽经手术治疗,但湿毒伏于脏腑,正气不足之时容易萌发,故应定期监测,坚持治疗,及时调整治疗方案,以防术后复发。对病理分期较晚者,在加大扶正之力的同时,合以抗癌解毒,如野葡萄藤、藤梨根、半枝莲、白花蛇舌草、仙鹤草、露蜂房、菝葜;软坚化瘀,如三棱、莪术、土鳖虫、刺猬皮、全蝎等;化痰散结(尤适用于淋巴结转移者),如山慈菇、法半夏、夏枯草、炙僵蚕、猫爪草、泽漆、猪苓、土贝母等。

#### 5 结语

UC-CRC 的发生主要由炎症驱动,对高危人群

进行定期的监测和结肠镜检查有利于肿瘤的早期发现和治疗。中医药在控制 UC 炎症、防治癌变方面具有独特优势,大量研究证实了中医药在 UC-CRC 防治中的价值。本文对上述内容进行总结,提出对 UC 患者按照炎症活动期、癌前病变期、癌变期进行分期诊疗,强调 UC 癌变诊疗中中医药全链条干预策略,以期有效控制肠道炎症,遏制 UC 癌变进程。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Zheng R, Zhang S, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. J National Cancer Center, 2022, 2(1): 1-9.
- [2] Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, et al. Colorectal cancer[J]. Lancet, 2019, 394(10207): 1467-1480.
- [3] Linson EA, Hanauer SB. Epidemiology of colorectal cancer in inflammatory bowel disease—the evolving landscape[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2021, 23(9): 16.
- [4] Bopanna S, Ananthakrishnan AN, Kedia S, et al. Risk of colorectal cancer in Asian patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2017, 2(4): 269-276.
- [5] Baker AM, Cross W, Curtius K, et al. Evolutionary history of human colitis-associated colorectal cancer[J]. Gut, 2019, 68(6): 985-995.
- [6] Arai N, Kudo T, Tokita K, et al. Expression of oncogenic molecules in pediatric ulcerative colitis[J]. Digestion, 2022, 103(2): 150-158.
- [7] Thorsteinsdottir S, Gudjonsson T, Nielsen OH, et al. Pathogenesis and biomarkers of carcinogenesis in ulcerative colitis[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2011, 8(7): 395-404.
- [8] Xue M, Shi LH, Wang WJ, et al. An overview of molecular profiles in ulcerative colitis-related cancer[J]. Inflamm Bowel Dis, 2018, 24(9): 1883-1894.
- [9] Grillo TG, Quaglio AEV, Beraldo RF, et al. MicroRNA expression in inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer[J]. World J Gastrointest Oncol, 2021, 13(9): 995-1016.
- [10] Guo J, Liao MF, Wang J. TLR4 signaling in the development of colitis-associated cancer and its possible interplay with microRNA-155[J]. Cell Commun Signal, 2021, 19(1): 90.
- [11] Schmitt M, Gretten FR. The inflammatory pathogenesis of colorectal cancer[J]. Nat Rev Immunol, 2021, 21(10): 653-667.
- [12] Pagano E, Elias JE, Schneditz G, et al. Activation of the GPR35 pathway drives angiogenesis in the tumour microenvironment[J]. Gut, 2022, 71(3): 509-520.
- [13] Liang LF, Lin RX, Xie Y, et al. The role of cyclophilins in inflammatory bowel disease and colorectal cancer[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(10): 2548-2560.
- [14] Nakatsu G, Li XC, Zhou HK, et al. Gut mucosal mi-

- crobiome across stages of colorectal carcinogenesis [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8727.
- [15] Janney A, Powrie F, Mann EH. Host-microbiota maladaptation in colorectal cancer [J]. *Nature*, 2020, 585 (7826): 509-517.
- [16] Wang Z, Guo K, Liu Y, et al. Dynamic impact of virome on colitis and colorectal cancer: immunity, inflammation, prevention and treatment [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86: 943-954.
- [17] Li WQ, Zhao TT, Wu DC, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: mechanisms, surveillance and chemoprevention [J]. *Curr Oncol*, 2022, 29 (9): 6091-6114.
- [18] Yalchin M, Baker AM, Graham TA, et al. Predicting colorectal cancer occurrence in IBD [J]. *Cancers*, 2021, 13(12): 2908.
- [19] Murthy SK, Feuerstein JD, Nguyen GC, et al. AGA clinical practice update on endoscopic surveillance and management of colorectal dysplasia in inflammatory bowel diseases: expert review [J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(3): 1043-1051. e4.
- [20] Choi CHR, Rutter MD, Askari A, et al. Forty-year analysis of colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis: an updated overview [J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110(7): 1022-1034.
- [21] Curtius K, Kabir M, Al Bakir I, et al. Multicentre derivation and validation of a colitis-associated colorectal cancer risk prediction web tool [J]. *Gut*, 2022, 71(4): 705-715.
- [22] Ananthakrishnan AN, Cheng SC, Cai T, et al. Serum inflammatory markers and risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel diseases [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12(8): 1342-1348. e1.
- [23] Koutroubakis IE, Regueiro M, Schoen RE, et al. Multiyear patterns of serum inflammatory biomarkers and risk of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(1): 100-105.
- [24] Rasic I, Radovic S, Aksamija G. Relationship between chronic inflammation and the stage and histopathological size of colorectal carcinoma [J]. *Med Arch*, 2016, 70(2): 104-107.
- [25] Kim ER, Chang DK. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the risk, pathogenesis, prevention and diagnosis [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20 (29): 9872-9881.
- [26] Lyakhovich A, Gasche C. Systematic review: molecular chemoprevention of colorectal malignancy by mesalazine [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 31 (2): 202-209.
- [27] Charkaoui M, Hajage D, Tubach F, et al. Impact of anti-tumour necrosis factor agents on the risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: nationwide French cohort study [J]. *J Crohns Colitis*, 2022, 16(6): 893-899.
- [28] Karstensen JG, Ebigbo A, Desalegn H, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection: European society of gastrointestinal endoscopy cascade guideline [J]. *Endosc Int Open*, 2022, 10 (11): E1427-E1433.
- [29] 齐雪阳, 张勤生, 张春燕. 芍药汤加减保留灌肠联合美沙拉嗪肠溶片治疗大肠湿热证溃疡性结肠炎 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(19): 149-153.
- [30] 林小常. 芍药汤调控炎症因子改善 EMT 防治结肠炎相关癌的机制研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2015.
- [31] Wang XY, Saud SM, Zhang XW, et al. Protective effect of Shaoyao Decoction against colorectal cancer via the Keap1-Nrf2-ARE signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 241: 111981.
- [32] Sui H, Zhang L, Gu KJ, et al. YYFZBJS ameliorates colorectal cancer progression in *Apc<sup>Min/+</sup>* mice by remodeling gut microbiota and inhibiting regulatory T-cell generation [J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18(1): 113.
- [33] 王军文, 李克亚, 陆文洪, 等. 乌梅丸联合美沙拉嗪对寒热错杂型溃疡性结肠炎患者的临床疗效 [J]. *中成药*, 2022, 44(11): 3493-3497.
- [34] Deng S, Tang Q, Duan X, et al. Uncovering the Anti-cancer Mechanism of Compound Sophorae Decoction against Ulcerative Colitis-Related Colorectal Cancer in Mice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 8128170.
- [35] 李方, 郑楠, 赵亚娇, 等. 复方血竭制剂对小鼠溃疡性结肠炎相关结直肠癌的疗效及可能机制 [J]. *安徽医科大学学报*, 2017, 52(1): 13-17.
- [36] 江东, 徐长亮, 沈卫星, 等. 参白解毒方对溃疡性结肠炎肠黏膜上皮细胞保护作用机制研究 [J]. *陕西中医*, 2022, 43(1): 23-27.
- [37] 孙姮, 闫珺, 李雨, 等. 基于分子对接探讨还涎方抑制溃疡性结肠炎癌前病变的机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(5): 2826-2830.
- [38] Li H, Lai ZJ, Yang H, et al. Hedyotis diffusa Willd. inhibits VEGF-C-mediated lymphangiogenesis in colorectal cancer via multiple signaling pathways [J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(3): 1225-1236.
- [39] Zu MH, Xie DC, Canup BSB, et al. Green nanotherapeutics from tea leaves for orally targeted prevention and alleviation of colon diseases [J]. *Biomaterials*, 2021, 279: 121178.
- [40] Chen P, Li XJ, Zhang RN, et al. Combinative treatment of  $\beta$ -elemene and cetuximab is sensitive to KRAS mutant colorectal cancer cells by inducing ferroptosis and inhibiting epithelial-mesenchymal transformation [J]. *Theranostics*, 2020, 10(11): 5107-5119.
- [41] Tao YL, Zhan SB, Wang YB, et al. Baicalin, the major component of traditional Chinese medicine *Scutellaria baicalensis* induces colon cancer cell apoptosis through inhibition of oncomiRNAs [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 14477.