

【综述】

四君子汤防治结直肠癌的药理作用机制研究进展

陈玉茹¹, 陈 豪^{2, 3}, 龚普阳⁴, 王 一^{2, 3}, 黄楚月¹, 王 璐^{2, 3*}, 樊志敏^{2, 3*}

1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210029

2. 南京中医药大学附属南京中医院, 江苏 南京 210022

3. 江苏省中医肛肠疾病临床医学创新中心, 江苏 南京 210022

4. 西南民族大学 药学院, 四川 成都 610041

摘 要: 四君子汤是中医经典名方, 具有益气健脾的功效, 主治脾胃虚弱证, 具有调节胃肠功能、增强机体免疫功能等作用。同时, 四君子汤也具有防治肿瘤的作用, 常用于癌症的辅助治疗。四君子汤对结直肠癌的抗癌作用主要体现在缓解肠道炎症、防治癌前病变、抑制癌症转移、调节机体免疫以及改善肿瘤恶病质等方面, 主要综述四君子汤防治结直肠癌药理作用机制的研究进展, 以期四君子汤的应用开发以及抗肿瘤药物的研发提供参考。

关键词: 四君子汤; 结直肠癌; 肿瘤防治; 药理作用; 免疫调节; 癌前病变; 恶病质

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2023) 12-2671-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.12.023

Research progress of pharmacological action and mechanism of Sijunzi Decoction in prevention and treatment of colorectal cancer

CHEN Yuru¹, CHEN Hao^{2, 3}, GONG Puyang⁴, WANG Yi^{2, 3}, HUANG Chuyue¹, WANG Lu^{2, 3}, FAN Zhimin^{2, 3}

1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

2. Nanjing Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210022, China

3. Jiangsu Clinical Innovation Center for Anorectal Diseases of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210022, China

4. College of Pharmacy, Southwest Minzu University, Chengdu 610041, China

Abstract: Sijunzi Decoction is a classic prescription of traditional Chinese medicine, which has the effect of benefiting qi and strengthening the spleen. It is mainly used for the weakness of spleen and stomach, regulating gastrointestinal function and enhancing the body's immunity. At the same time, Sijunzi Decoction also has the effect of preventing and treating tumors, and is often used in the adjuvant treatment of cancer. The anticancer effect of Sijunzi Decoction on colorectal cancer is mainly reflected in the alleviation of intestinal inflammation, prevention and treatment of precancerous lesions, inhibition of cancer metastasis, regulation of body immunity and improvement of cancer cachexia. This article reviews the recent research progress and status of the pharmacological mechanism of Sijunzi Decoction in the prevention and treatment of colorectal cancer, in order to provide reference for the application and development of Sijunzi Decoction and the research and development of anti-tumor drugs.

Key words: Sijunzi Decoction; colorectal cancer; prevention and treatment of cancer; pharmacological action; immune regulation; precancerous lesions; cachexia

结直肠癌是人类主要的消化道恶性肿瘤之一, 中国结直肠癌总发病人数55.5万, 总死亡人数位列肿瘤死亡人数第5位^[1]。中国属于结直肠癌传统低

发国家, 但由于饮食结构变化、人口老龄化等原因, 结直肠癌发病率和死亡率近年来明显上升, 结直肠癌已经成为严重危害我国居民健康的重大疾病

收稿日期: 2023-08-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82205024); 江苏省省级重点研发计划(社会发展)(BE2021611)

第一作者: 陈玉茹(1997—), 女, 硕士在读, 研究方向为中医外科肛肠疾病临床。E-mail: 2625968936@qq.com

*共同通信作者: 樊志敏(1962—), 男, 主任中医师、博士生导师, 研究方向为肛肠疾病临床。E-mail: fanzm@njucm.edu.cn

王 璐(1990—), 女, 主管中药师、博士。E-mail: wanglu@njucm.edu.cn

病^[2,3]。目前,手术、放化疗等仍是结直肠癌的主要治疗手段,但存在针对性低、毒副作用大、并发症多、患者经济负担重等问题。中医药防治癌症具有悠久的临床应用历史,大量的研究表明中医药在改善症状、延长生存期限、调节免疫功能和提高生活质量方面具有独特的优势,中西医结合治疗恶性肿瘤已成为我国肿瘤防治的一大特色。

四君子汤出自《太平惠民和剂局方》,由人参、白术、茯苓、炙甘草4味药组成,现代药理学研究发现四君子汤具有降血糖、调节脾胃功能、改善学习记忆、抗氧化、抗肿瘤等功效^[4]。近年来,临床上使用经典补气方四君子汤在预防、治疗及辅助治疗恶性肿瘤方面均取得了良好的疗效。据文献报道,四君子汤及其加减方对胃癌^[5]、肺癌^[6]、肝癌^[7]、结肠癌^[8]、甲状腺癌^[9]等均显示出抗肿瘤作用。四君子汤作为补脾益气的经典方,同时也是治疗恶性肿瘤的临床常用方。本文通过总结四君子汤防治结直肠癌的药理作用及其机制,为四君子汤的进一步开发和临床应用提供参考。

1 防治癌前病变

溃疡性结肠炎相关性结直肠癌是溃疡性结肠炎患者最严重的并发症,积极治疗溃疡性结肠炎对防治其癌变具有重要意义。宁芯^[10]建立55只溃疡性结肠炎相关癌变小鼠模型,空白组和模型组ig给予等剂量蒸馏水,化学药组ig予以柳氮磺胺吡啶治疗,中药低、中、高剂量组ig予以相应剂量(3.13、6.24、12.48 g·kg⁻¹)四君子汤药液进行治疗,均连续给药4周。结果显示:与模型组比较,中药高剂量组疾病活动指数(DAI)评分明显下降,中药各剂量组的结肠组织病理损伤均有所改善、结肠组织巨噬细胞中铁死亡的现象减少且活性氧(ROS)的含量呈现下降趋势,表明四君子汤可降低ROS含量、抑制巨噬细胞铁死亡现象。其机制可能是四君子汤通过下调ROS,减少铁死亡,缓解炎症从而延缓结肠炎相关癌变进程。

肠道黏膜屏障的修复是治疗溃疡性结肠炎的关键,现代药理研究发现四君子汤能促进溃烂黏膜的修复、改善肠黏膜免疫屏障功能^[11-12],还可从调节免疫、抗氧化应激、调节肠道菌群等多方面对溃疡性结肠炎起到治疗作用。对防治溃疡性结肠炎及溃疡性结肠炎相关性结直肠癌具有重要作用。

2 抑制结直肠癌转移

在结直肠癌发病率逐年上升的趋势下,结直肠癌远处转移是导致患者不良预后和高死亡率的主

要原因。肝脏是结直肠癌最常见的转移器官,放化疗、免疫及靶向治疗等手段虽在一定程度上能清除微小转移灶,但在提高手术远期根治率、降低转移率等方面仍有不足。

研究发现四君子汤能够有效减少结直肠癌的转移,马漪等^[13]将50只雄性BALB/c小鼠采用脾内注射HCT116结肠癌细胞法建立结肠癌肝转移动物模型,四君子汤(人参9g、白术9g、茯苓9g、甘草6g)由中药饮片制成生药含量为1 g·mL⁻¹的汤剂,并随机分为四君子汤低、中、高剂量(3.5、7、14 g·kg⁻¹)组及结肠癌肝转移组(生理盐水),ig给药每天1次,连续干预21 d后观察各组肿瘤组织转移情况。结果显示与结肠癌肝转移组比较,四君子汤低、中、高剂量组肝组织转移灶数量明显减少,肿瘤细胞凋亡率明显升高,并呈剂量相关。且肿瘤组织中Wnt3a、 β -连环蛋白(β -catenin)mRNA和蛋白表达量均显著降低,表明四君子汤能够减少结肠癌肝转移小鼠的转移灶数量,促进肿瘤细胞凋亡,其机制可能与调节Wnt/ β -catenin信号通路有关。

3 增强机体免疫力

免疫系统由免疫组织、器官、免疫细胞及免疫活性分子等组成,现阶段研究表明四君子汤对人体抗结肠癌免疫功能的调节作用是多方面的,可通过调节免疫细胞、免疫球蛋白及多种免疫活性因子,改善免疫抑制、增强免疫功能,多方面增强免疫细胞的抗肿瘤效应,有效提高人体对结直肠癌的免疫杀伤功能。

自然杀伤(NK)细胞是机体重要的免疫细胞,因其可以直接快速地清除感染或被肿瘤侵占的细胞,在肿瘤的杀伤中起关键作用。研究发现,四君子汤可以通过调控信号传导及转录激活蛋白3(STAT3)信号干预 γ -干扰素(IFN- γ)分泌,降低程序性死亡受体1(PD-1)/程序性死亡受体-配体1(PD-L1)表达,从而改善NK细胞活性并抑制结肠癌细胞的生长^[14]。构建NK细胞单培及与人结肠癌HCT116细胞共培养模型(比例5:1),分为IFN- γ 200 ng·mL⁻¹组、IL-2 200 ng·mL⁻¹组、奥沙利铂100 μ mol·L⁻¹组、四君子汤5 mg·mL⁻¹组、正常对照组,培养24、48 h后检测细胞活力及IFN- γ 、STAT3、PD-1 mRNA的表达。结果显示四君子汤对共培养模型中HCT116细胞具有显著的抑制作用、降低共培养模型NK细胞中IFN- γ 、PD-1、STAT3及HCT116细胞中PD-L1、STAT3 mRNA的表达;同期的小鼠实验也显示出四君子汤组的肿瘤荧光强度弱于生理盐水组和空白

组,小鼠皮下瘤中PD-L1蛋白及抗体低表达,PD-L1 mRNA表达与细胞实验结果一致。且小鼠血液中的IFN- γ 在四君子汤组分泌量最低,说明四君子汤也可有效降低IFN- γ 分泌。

陈良燕^[15]通过对来自健康人外周血NK细胞与HCT116细胞进行共同培养来模拟结肠癌免疫微环境,分别构建人NK细胞单培、HCT-116细胞单培和NK细胞与HCT-116细胞共培模型,四君子汤(人参、茯苓、白术、甘草饮片共540 g,比例为2:3:3:1)浸泡回流提取干粉并用蒸馏水配制相应浓度,设置空白组、白细胞介素-15(IL-15)50 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 组、奥沙利铂10 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 组、四君子汤5 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 组、四君子汤+IL-15组(5 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ +50 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$),分别培养24、48 h后使用3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二甲基四氮唑溴盐(MTT)法检测NK细胞活力、实时PCR检测NK细胞及HCT116细胞中抑制性受体自然杀伤细胞2族成员A(NKG2A)及其配体组织相容性白细胞抗原E(HLA-E)的mRNA表达,结果显示:与空白组比较,IL-15组、四君子汤组及四君子汤+IL-15组中NK细胞活性和杀伤作用显著增强,四君子汤组处理48 h的NK细胞中NKG2A mRNA表达降低,四君子汤+IL-15组的NK细胞NKG2A mRNA表达显著降低;共培模型中四君子汤组HCT116细胞HLA-E mRNA表达显著降低。结果表明四君子汤可能通过抑制结肠癌微环境中NKG2A-HLA-E通路信号,下调了NKG2A表达,从而增加NK细胞活性和抗结肠癌作用,在与IL-15联合时,也能降低NKG2A表达。

人体肠道菌群是一个复杂的微生态系统,在肠道结构、免疫及代谢作用中起重要作用,越来越多的证据表明,肠道菌群失调与结直肠癌密切相关^[16]。欧阳庆武等^[17]将60只BALB/c小鼠分为对照组、模型组和实验组,采用氧化偶氮甲烷(AOM)/葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导小鼠结肠癌模型,实验组以四君子汤水煎剂(生药1 $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)0.125、0.250、0.500 mL进行ig,模型组用生理盐水ig,每天2次连续ig 7 d,对照组正常饲养,检测小鼠肠道菌群、瘤体质量、体积、血清抗体和T细胞等变化。研究发现与模型组比较,经四君子汤治疗的小鼠肠道菌群、主要免疫器官、免疫球蛋白和T淋巴细胞亚群指标基本恢复至正常水平,其体内瘤体质量、体积均显著小于模型组,表明四君子汤能够通过维持肠道微生态平衡、调节免疫分子从而提高机体免疫力,抑制结肠癌模型小鼠体内肿瘤生长。

4 增强化疗效果

徐云丹等^[18]将体外培养的结肠癌HT-29细胞分成对照组、5-氟尿嘧啶(5-FU)组、5-FU+四君子汤血清低、中、高剂量组(0.77、1.54、3.08 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$),给药24 h后检测细胞活力及细胞周期。实验结果显示,与单用5-FU比较,四君子汤与5-FU联用能够使结肠癌HT-29细胞的细胞周期阻滞在G₀/G₁期和G₂/M期,从而对HT-29细胞增殖产生抑制作用。宋运来^[19]通过建立NK细胞与HCT116细胞共培养模型及结肠癌荷瘤小鼠奥沙利铂化疗模型,观察四君子汤对奥沙利铂毒性及NK细胞活性的影响。在单培及共培模型中,四君子汤(2.5、5.0 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)和奥沙利铂(10、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)给药48 h。结果显示,四君子汤可以降低奥沙利铂对NK细胞的毒性,同时增强奥沙利铂对HCT116细胞的杀伤;动物实验结果显示:与生理盐水组(ig生理盐水0.2 $\text{mL}\cdot\text{d}^{-1}$)相比,联合用药组(注射奥沙利铂0.1 $\text{mL}\cdot\text{d}^{-1}$ +ig四君子汤0.2 $\text{mL}\cdot\text{d}^{-1}$)抑瘤率60.3%,高于奥沙利铂组(奥沙利铂0.1 $\text{mL}\cdot\text{d}^{-1}$)抑瘤率39.9%,表明四君子汤抑制结肠癌肿瘤的生长速度,mRNA检测结果表明其机制可能与蛋白激酶B α (Akt1)低表达有关。由此可见,四君子汤对化疗药具有增效作用。

5 改善肿瘤恶病质

肿瘤恶病质以癌症患者体质量减轻、厌食、虚弱和贫血为特征,可导致患者身体功能下降、生活质量差、生存率降低^[20]。李斌等^[21]以在BALB/c小鼠皮下种植CT26细胞的方法建立小鼠癌性恶病质模型,模型组ig生理盐水0.2 mL,四君子汤组ig 0.2 mL四君子汤药液(3.01 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 药粉),各组均给药15 d。结果发现,与模型组小鼠比较,四君子汤组小鼠出现恶病质症状的时间延后且程度减轻,四君子汤组小鼠血清TNF- α 、白细胞介素-6(IL-6)明显降低,表明四君子汤能有效减轻结肠腺癌荷瘤小鼠癌性恶病质症状,提高体质量,抑制炎症因子TNF- α 、IL-6可能是其作用机制。

徐玲等^[22]通过接种CT26细胞建立癌性恶病质小鼠模型,随机分成甲孕酮组,“四君子汤”制剂低、中、高剂量(含生药0.3、0.6、1.2 g)组及生理盐水对照组,连续ig给药14 d。结果显示四君子汤对改善癌性恶病质小鼠的营养状态、抑制骨骼肌消耗作用明显,并能降低血清白细胞介素-1(IL-1)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,增加重组人胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平。结果表明,细胞因子尤其是炎症因子是癌症恶病质的主要驱动因素。血清

TNF- α 的增高可以激活核因子- κ B(NF- κ B)炎症信号途径诱发恶病质,而IL-1、IL-6、TNF- α 等细胞因子可共同作用于溶酶体或蛋白酶体途径,导致肌肉蛋白的降解,从而引起骨骼肌消耗。故四君子汤改善肿瘤恶病质可能与降低炎症因子、抑制NF- κ B炎症信号途径、调节溶酶体或蛋白酶体途径有关^[23-25]。

6 结语与展望

四君子汤作为经典的中药方剂,在抗肿瘤方面作用显著^[26]。作为临床辅助治疗结直肠癌最常用的基础方,在药理实验研究和临床病例观察中证明四君子汤复方可以通过防治癌前病变、调节机体免疫以及改善癌性恶病质等机制达到防治肿瘤的目的,适用于抑制结直肠癌的发生、发展。此外,四君子汤还可以促进结肠癌术后胃肠功能的恢复,改善其营养状态,同时有助于结肠癌患者调节免疫抑制状态,改善免疫功能,并可以降低结肠癌术后的转移与复发^[27-28],尤其受益于不能放化疗和手术治疗的晚期结直肠癌患者。目前四君子汤对肠道黏膜保护作用的研究较为深入,如通过抑制NF- κ B通路、调节炎症因子等机制^[29-30]来保护肠黏膜屏障。而四君子汤对结直肠癌患者化疗增效、减毒作用及对机体免疫调节是今后临床应用的重点方向。

尽管四君子汤在结直肠癌防治方面的疗效得到广泛认可,但在四君子汤的研究中仍然存在一些问题:首先,中药是通过多途径、多靶点、整体协同发挥药效作用的,而四君子汤由多味中药配伍而成的复方,化学成分复杂,其抗结直肠癌的药理作用机制尚未明确定论。以多糖为例,四君子汤中含量最多的成分为多糖,作为该方剂中的主要水溶性成分,四君子汤多糖具有确切的肠黏膜保护及肠道免疫调节作用^[31-32],对结直肠癌的防治具有巨大潜力。但多糖类成分往往因相对分子质量大、结构复杂、检测技术尚不成熟等因素导致其作用机制尚未完全阐释清楚^[33]。四君子汤中多糖类成分是四君子汤新药研发的重点方向,需要大量的基础以及临床研究,以便制成适合的制剂,更好地服务于临床。其次,在研究方式上,目前的基础研究多以细胞实验和动物实验为主,大多聚焦在肿瘤细胞增殖、凋亡、侵袭迁移等常见表型,且与人体的生理环境和肿瘤微环境有较大差异。而临床试验多以指标观察和症状评分为主,因此,需要更严谨的多中心、大样本的随机对照试验,选择更加全面、量化的观察指标,进一步验证四君子汤的临床疗效。

值得注意的是,类器官作为2017年度最佳生物

学技术,因其能够于体外模拟人体器官功能结构的三维细胞复合体而倍受青睐。类器官的培养在国内尚在起步阶段,如何将类器官前沿技术应用于中医药的研究是未来的重点与难点。现已有研究以类器官作为载体对四君子汤作进一步的探索^[34],构建更贴近人体的体外模型以更直观的方式评估四君子汤对结直肠癌的影响。随着类器官技术的发展及应用,药理机制研究中应充分利用类器官技术,全面而系统地探析和四君子汤多靶点及多途径药效机制的内涵。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 周雄,胡明,李子帅,等. 2020年全球及中国结直肠癌流行状况分析[J]. 海军军医大学学报, 2022, 43(12): 1356-1364.
Zhou X, Hu M, Li Z S, et al. Colorectal cancer in the world and China in 2020: An analysis of epidemic status [J]. Acad J Naval Med Univ, 2022, 43(12): 1356-64.
- [2] 魏志敏,蒋栋铭,赵沛,等. 2004—2018年中国大陆地区城乡居民结直肠癌死亡趋势分析[J]. 中国癌症防治杂志, 2021, 13(5): 447-51.
Wei Z M, Jiang D M, Zhao P, et al. Trends in colorectal cancer mortality between rural and urban areas in mainland China from 2004 to 2018 [J]. Chin J Oncol Prev Treat [J]. 2021, 13(5): 447-51.
- [3] Gu M J, Huang Q C, Bao C Z, et al. Attributable causes of colorectal cancer in China [J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 38.
- [4] 蔡可珍,郑琴,魏韶锋,等. 四君子汤的研究进展及质量标志物的预测[J]. 中华中医药学刊, 2023, (2023-06-04) [2023-08-04]. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=PT3z46FlkGmsWA7xapwj0Sp2xOXiHclMIj0ZNVOOTPX1j3Idk_KGMe-XCiqnHJkVOWFLNNZ2f7QEUZjHQPGRg-ux7_YZ-iS4AF8Vgpy5xefJjnJDTSpkOkjh8H30LZPGnYQSR8UU_Ow=&uniplatform=NZKP T&language=CHS.
Cai K Z, Zheng Q, Wei S F, et al. Research progress of Sijunzi Decoction and its predictive analysis of quality markers [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2023, (2023-06-04) [2023-08-04]. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=PT3z46FlkGmsWA7xapwj0Sp2xOXiHclMIj0ZNVOOTPX1j3Idk_KGMe-XCiqnHJkVOWFLNNZ2f7QEUZjHQPGRg-ux7_YZ-iS4AF8Vgpy5xefJjnJDTSpkOkjh8H30LZPGnYQSR8UU_Ow=&uniplatform=NZKP T&language=CHS.
- [5] 聂闪闪,李洵,赵玉航,等. 加味四君子汤含药血清对胃癌细胞SGC-7901凋亡相关因子表达的影响[J]. 中国实

- 验方剂学杂志, 2019, 25(9): 25-30.
- Nie S S, Li X, Zhao Y H, et al. Effect of Modified Sijunzitang drug serum on expression of apoptosis-related molecules of gastric cancer cell SGC-7901 [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2019, 25(09): 25-30.
- [6] 刘玉才, 王永锋, 赵立江, 等. 四君子汤及加味方治疗非小细胞肺癌的研究进展 [J]. 药学研究, 2022, 41(10): 683-685.
- Liu Y C, Wang Y F, Zhao L J, et al. Research progress of Sijunzi Decoction and its modified recipes in the treatment of non-small cell lung cancer [J]. J Pharm Res, 2022, 41(10): 683-685.
- [7] 陈莉媚, 金彤, 宁春桃, 等. 加味四君子汤对H22肝癌小鼠的抑瘤作用和免疫功能的影响 [J]. 南方医科大学学报, 2019, 39(2): 241-8.
- Chen L M, Jin T, Ning Y T, et al. Anti-tumor and immune-modulating effect of Jiawei Sijunzi decoction in mice bearing hepatoma H22 tumor [J]. J South Med Univ, 2019, 39(2): 241-8.
- [8] 张欣悦, 钟融, 崔洪蛟, 等. 加味四君子汤对小鼠CT26大肠癌移植瘤的抑制作用及肿瘤相关巨噬细胞CD68、CD206蛋白表达的影响 [J]. 上海中医药大学学报, 2019, 33(2): 61-5.
- Zhang X Y, Zhong R, Cui H W, et al. Inhibitory effects of Modified Sijunzi Decoction on transplanted tumor of CT26 colorectal cancer in mice and influence on protein expressions of tumor-associated macrophages CD68 and CD206 [J]. Acad J Shanghai Univ Tradit Chin Med, 2019, 33(02): 61-65.
- [9] 田黎, 崔巍, 孙红. 四君子汤含药血清抑制甲状腺癌侧群细胞生长的实验研究 [J]. 新医学, 2016, 47(6): 362-368.
- Tian L, Cui W, Sun H. Study on anti-tumor activities of Sijunzi decoction against growth of side population in thyroid cancer cells [J]. J New Med, 2016, 47(6): 362-368.
- [10] 宁芯. 活性氧介导溃疡性结肠炎相关癌变小鼠巨噬细胞铁死亡的观察和四君子汤干预的研究 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2022.
- Observation of iron death of macrophages mediated by ROS in UCAC mice and study on the intervention effect of Sijunzi Decoction [D]. Nanning: Guangxi University of Chinese Medicine, 2022.
- [11] 厉佳俊. 四君子汤对脾气虚证小鼠肠黏膜免疫淋巴细胞归巢性的实验研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2021.
- Li J J. Homing effect of Sijunzi Decoction on intestinal mucosal immune lymphocytes in mice with spleen-qi deficiency syndrome [D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2021.
- [12] 黄婧渝. 四君子汤对溃疡性结肠炎小鼠模型作用机制的研究 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2016.
- Huang J Y. Mechanism of Sijunzi Decoction on the intestinal mucosal barrier of ulcerative colitis model [D]. Nanning: Guangxi Medical University, 2016.
- [13] 马漪, 谢琼. 四君子汤对结肠癌肝转移小鼠 Wnt/ β -catenin 信号通路的抑制作用研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(30): 3322-3327.
- Ma Y, Xie Q. Study on the inhibitory effect of Sijunzi Decoction on Wnt/ β -catenin signal pathway in mice with liver metastasis of colon cancer [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2021, 30(30): 3322-3327.
- [14] 朱月伊, 宋运来, 石晓兰. 基于PD-1/PD-L1表达影响探讨四君子汤对NK细胞及结肠癌作用的研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(3): 295-300.
- Zhu Y Y, Song Y L, Shi X L. Effect of Sijunzi Decoction on NK cells and colon cancer based on expression of PD-1/PD-L1 [J]. Chin J Immunol, 2021, 37(3): 295-300.
- [15] 陈良燕, 朱月伊, 王鑫鑫, 等. 四君子汤调节NKG2A表达影响NK细胞抗结肠癌作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(15): 28-34.
- Chen L Y, Zhu Y Y, Wng X X, et al. Si Junzitang regulates NKG2A expression to improve anti-colon cancer function of NK cells [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2022, 28(15): 28-34.
- [16] Cheng Y, Ling Z, Li L. The intestinal microbiota and colorectal cancer [J]. Front Immunol, 2020, 11: 615056.
- [17] 欧阳庆武, 费雁, 魏运姣, 等. 四君子汤对结肠癌小鼠肠道菌群及免疫功能的调节作用 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(21): 4819-4823.
- Ouyang Q W, Fei Y, Wei Y J, et al. Regulation of Sijunzi Decoction on intestinal flora and immune function in mice with colon cancer [J]. Chin J Gerontol, 2021, 41(21): 4819-4823.
- [18] 徐云丹, 赵刚. 四君子汤与5-FU联用对结肠癌HT-29细胞生长的抑制效应 [J]. 湖北中医药大学学报, 2017, 19(4): 16-19.
- Xu D Y, Zhao G. Inhibitory effect of Sijunzi Decoction combined with 5-FU on the growth of colon cancer HT-29 cells [J]. J Hubei Univ Chin Med, 2017, 19(4): 16-9.
- [19] 宋运来. 四君子汤联合奥沙利铂对结肠癌荷瘤小鼠及NK细胞影响的机制研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
- Song Y L. Effect of Sijunzi Decoction combined with oxaliplatin on colon cancer bearing mice and NK cells [D]. Shanghai: Shanghai University of Chinese Medicine, 2020.
- [20] Xu B, Cheng Q, So W K W. Review of the effects and safety of traditional Chinese medicine in the treatment of cancer cachexia [J]. Asia Pac J Oncol Nurs, 2021, 8(5): 471-486.
- [21] 李斌, 万丽丽, 李颜, 等. 四君子汤对结肠腺癌荷瘤小鼠癌性恶病质的影响 [J]. 中医杂志, 2014, 55(18): 1584-1587.
- Li B, Wan L L, Li Y, et al. Effect of Sijunzi Decoction on cancer cachexia in colon adenocarcinoma tumor-bearing

- mice [J]. J Tradit Chin Med, 2014, 55(18): 1584-1587.
- [22] 徐玲, 张学进, 杨国良. 四君子汤对癌性恶病质小鼠血清细胞因子的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(4): 907-910.
- Xu L, Zhang X J, Ynang G L. Influence of Sijunzi Decoction on serum cytokines of mice with cancer cachexia [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2015, 33(4): 907-910.
- [23] Daou H N. Exercise as an anti-inflammatory therapy for cancer cachexia: A focus on interleukin-6 regulation [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2020, 318(2): R296-r310.
- [24] Patel H J, Patel B M. TNF- α and cancer cachexia: Molecular insights and clinical implications [J]. Life Sci, 2017, 170: 56-63.
- [25] Baracos V, Rodemann H P, Dinarello C A, et al. Stimulation of muscle protein degradation and prostaglandin E2 release by leukocytic pyrogen (interleukin-1). A mechanism for the increased degradation of muscle proteins during fever [J]. N Engl J Med, 1983, 308(10): 553-558.
- [26] 李朵璐, 张待娣, 杨盟, 等. 四君子汤提取物对人乳腺癌MDA-MB-468细胞生长的抑制作用 [J]. 中草药, 2020, 51(4): 1037-1043.
- Li D L, Zhang D D, Yang M, et al. Inhibition of Sijunzi Decoction extract on human breast cancer cells MDA-MB-468 [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(4): 1037-1043.
- [27] 王俞志高. 四君子汤对结肠癌患者术后营养状态及胃肠功能恢复的影响 [J]. 哈尔滨医药, 2019, 39(4): 383-384.
- Yu Z G. Effects of Sijunzi Decoction on postoperative nutritional status and gastrointestinal function recovery in patients with colon cancer [J]. Harbin Med J, 2019, 39(4): 383-384.
- [28] 王鄂明, 符克燕, 齐若谷. 四君子汤联合肠内营养对结肠癌手术免疫功能及血清IL-2、IL-6水平的影响 [J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35(1): 66-69.
- Wang E M, Fu K Y, Qi R G. Effects of Sijunzi Decoction combined with immunity and serum levels of IL-2 and IL-6 in patients undergoing colorectal cancer surgery [J]. J Pract Tradit Chin Int Med, 2021, 35(1): 66-69.
- [29] Lu Y, Lin H, Zhang J, et al. Sijunzi Decoction attenuates 2, 4, 6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)-induced colitis in rats and ameliorates TNBS-induced claudin-2 damage via NF- κ B pathway in Caco2 cells [J]. BMC Comp Altern Med, 2017, 17(1): 35.
- [30] 黄晓燕, 王萌, 郑超伟, 等. 基于MUC-2及CXCR-4变化探讨四君子汤干预溃疡性结肠炎临床研究 [J]. 光明中医, 2019, 34(3): 378-380, 448.
- Huang X Y, Wang M, Zheng W C. A Clinical research of Sijunzi Decoction in the intervention of ulcerative colitis based on the change of MUC 2 and CXCR4 [J]. Guangming J Chin Med, 2019, 34(3): 378-380, 448.
- [31] 李响, 李妍, 孟繁平. 四君子汤水溶性多糖免疫佐剂活性的研究 [A]// 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会, 郑州大学, 河南省抗癌协会. 2018年中国肿瘤标志物学术大会暨第十二届肿瘤标志物青年科学家论坛论文集 [C]. 郑州: 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会, 2018.
- Li X, Li Y, Meng F P. Study on the immune adjuvant activity of water-soluble polysaccharide of Sijunzi Decoction [A]// Tumor Markers Committee of China anti-Cancer Association, Zhengzhou University, Henan anti-Cancer Association. 2018 Chinese Tumor Markers Academic Congress and the 12th tumor markers Young Scientist Forum [C]. Zhengzhou: Tumor Markers Committee of China anti-Cancer Association, 2018.
- [32] 罗蒙. 从Ca²⁺调节及细胞连接角度探讨四君子汤多糖肠黏膜保护作用 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2022.
- Luo M. Study on the protective effect of Sijunzi Decoction polysaccharide intestinal mucosa from the perspective of Ca²⁺ regulation and cell-to-cell connection [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2022.
- [33] 李婧文, 周长林. 多糖的免疫调节作用及多糖药物的研究进展 [J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(4): 24-28.
- Li J W, Zhou C L. Immunomodulatory activity of polysaccharide and research progresses of polysaccharide medicine [J]. Chin J Biochem Pharm, 2016, 36(4): 24-28.
- [34] 王爱萍, 陈曦, 胡玲, 等. 小肠类器官模型构建及四君子汤多糖的干预初探 [A]// 第三十届全国中西医结合消化系统疾病学术会议论文集 [C]. 郑州: 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会, 2018.
- Wang A P, Chen X, Hu L, et al. Establishment of small intestinal organoid model and preliminary study on the intervention of Sijunzi Decoction polysaccharide [C]// Proceedings of the 30th National Symposium on Digestive Diseases of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine. Guangzhou: Digestive Diseases Committee of Chinese Association of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2018.

[责任编辑 李红珠]