

# 四君子汤防治胃癌及对胃癌治疗相关不良反应的干预作用研究进展

刘筱瑾<sup>1</sup> 任爽<sup>1</sup> 高雨<sup>1</sup> 王鑫洋<sup>1</sup> 李雨<sup>2</sup>

(1.黑龙江中医药大学第一临床医学院,黑龙江哈尔滨 150006;

2.黑龙江中医药大学附属第一医院,黑龙江哈尔滨 150040)

**摘要** 胃癌是全球发病率较高的恶性肿瘤之一,现代医学主要采用多学科综合治疗(MDT)原则,运用手术切除、放化疗、生物靶向治疗等手段治疗,虽能一定程度地改善患者临床症状、减轻痛苦,但也会出现胃肠道不适及免疫力低下等不良反应。四君子汤出自《太平惠民和剂局方》,具有益气健脾、养胃和中、滋升气血、运化复常之功效,尤擅改善脾气虚胃弱临床症状。研究发现,四君子汤可以促进胃癌细胞凋亡以阻止瘤体生长,修复胃黏膜损伤、抑制胃黏膜肠化生和异型增生以降低胃癌变风险,同时还能改善胃癌治疗导致的消化道不适和免疫功能低下等问题。但目前对四君子汤干预胃癌的作用机制研究尚不全面,多数研究只停留在表面阶段,其组方的具体成分、具体干预途径并不清晰。通过整理近年来四君子汤防治胃癌及对胃癌治疗相关不良反应的干预作用的临床及实验研究相关文献,以期后续临床评价和机制探索提供有益参考和借鉴。

**关键词** 四君子汤;胃癌;胃癌前病变;噎膈;免疫功能;胃癌术后;化疗;综述

**基金项目** 黑龙江省中医药学会青年中医药科技创新项目(ZHY19-019)

胃癌(gastric carcinoma, GC)是源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤,早期多无明显症状,少部分患者仅出现恶心、呕吐或类似溃疡病的上消化道症状,难以引起重视<sup>[1]</sup>。流行病学调查发现,胃癌排全球恶性肿瘤的发病率和死亡率第3位,我国早期发现并诊断胃癌的比例很低,大多数在进展期才被确诊,5年生存率不足50%<sup>[2]</sup>。现代医学主要采用多学科综合治疗(MDT)原则,使用手术切除、放化疗、生物靶向治疗等手段治疗胃癌,以根治或最大程度地控制肿瘤生长、延长生存期、改善生活质量为主要目的<sup>[3]</sup>。上述治疗方法虽能一定程度改善患者临床症状、减轻痛苦,但会引起胃肠道不适及免疫力下降等诸多不良反应。以往研究表明,中医药在防治胃癌方面有着独特优势,不仅能降低胃癌患者术后不良反应,还可以辅助化疗以减毒增效,提高患者生存质量,延长生存期<sup>[4]</sup>。

胃癌可归属于中医学“积聚”“胃脘痛”“伏梁”“反胃”“噎膈”等范畴,病因责之外感六淫之邪、情志不畅、饮食不洁、正气虚损等,病机为脾胃功能受损,气滞、血瘀、痰浊、食积凝滞于胃,日久成癌<sup>[5]</sup>。胃癌的中医证型以脾虚证为主,又可细

分为脾胃气虚、脾胃虚寒、脾胃阴虚等证型,治法以健脾为要。四君子汤始载于《太平惠民和剂局方》<sup>[6]</sup>：“治荣卫气虚，脏腑怯弱，心腹胀满，全不思食，肠鸣泄泻，呕啰吐逆，大宜服之。”作为治疗脾胃气虚型胃癌的基础方，四君子汤具有益气健脾、养胃和中、滋生气血、运化复常之功效。本文从分析四君子汤组成功效入手，然后梳理总结近年来四君子汤防治胃癌及对胃癌治疗相关不良反应的干预作用的临床、实验等相关领域的研究成果，以期更好地应用于临床。

## 1 四君子汤的组成及功效

四君子汤由人参、白术、茯苓、炙甘草四味药物组成，其中人参为君，补益脾胃之气；白术助君补气健脾燥湿而为臣；茯苓为佐药以健脾渗湿，合白术增健脾祛湿之力；炙甘草益气补中，调和诸药。诸药合用补益脾胃之虚，脾气强健则水谷精微化生充分，正气得以内生。现代药理学研究表明，四君子汤中人参所含化学成分人参皂苷Rg3具有很好的抗胃癌作用<sup>[7]</sup>；白术主要成分白术内酯Ⅰ可促进肿瘤细胞凋亡<sup>[8]</sup>；茯苓多糖对胃癌细胞的增殖有明显的抑制作用，且其作用效果随作用

时间的延长而增加<sup>[9]</sup>;炙甘草具有解毒抗炎作用,其主要成分甘草甜素通过干预核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 信号通路,抑制正常细胞DNA损伤和癌症干细胞的增殖、分化,从而抑制肿瘤生长<sup>[10]</sup>。由此可见,运用四君子汤防治胃癌具有重要的临床价值。

## 2 四君子汤对胃癌细胞的影响研究

临床研究方面,孙昕<sup>[11]</sup>将78例中期胃癌患者随机分为对照组和观察组,两组均采用常规化疗方案治疗,观察组在此基础上辅以四君子汤合失笑散中药汤剂口服。干预4个月后发现,观察组瘤体明显小于对照组,且胃痛、恶心呕吐等消化道反应较对照组明显减轻,表明四君子汤能辅助化疗以促进胃癌细胞凋亡。

动物研究方面,陈少华等<sup>[12]</sup>用四君子汤对移植胃癌细胞株SGC-7901的胃癌模型小鼠灌胃20 d后发现,小鼠瘤体重量明显减轻,表明四君子汤通过诱导SGC-7901胃癌细胞凋亡,发挥抗癌作用。凋亡相关基因B细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2) 是促进肿瘤发展的重要因素,能够抑制任何原因引起的细胞凋亡<sup>[13]</sup>;而c-核蛋白类基因 (c-Myc) 可以上调凋亡蛋白的表达,从而抑制肿瘤的发展<sup>[14]</sup>。聂闪闪等<sup>[15]</sup>运用加味四君子汤灌胃40只SD大鼠10 d后制备含药血清,用血清孵育SGC-7901胃癌细胞后发现,胃癌细胞内c-Myc mRNA水平明显升高,Bcl-2 mRNA及其蛋白水平明显较低,表明加味四君子汤具有双向促进胃癌细胞凋亡的作用。

## 3 四君子汤对胃癌前病变的影响研究

胃癌前病变 (PLGC) 是指胃黏膜病理组织学变化,包括胃黏膜的异型增生和肠上皮化生,多见于慢性萎缩性胃炎 (CAG),易引发癌变<sup>[16]</sup>。

3.1 修复胃黏膜损伤 胃蛋白酶原 I (PG I) 是促进胃黏膜腺体分泌的胃蛋白酶,当胃黏膜发生萎缩时血清PG I水平显著下降<sup>[17]</sup>。肖麟等<sup>[18]</sup>研究表明,四君子汤加减通过提高CAG患者血清中PG I含量,修复胃黏膜损伤,改善胃肠道功能,从而降低胃癌变风险。

三叶肽因子2 (TFF2) 是由胃肠道细胞分泌的小分子多肽,可通过促进胃黏膜糖蛋白分泌和胃黏膜上皮细胞向黏膜损伤部位移行,加强正常胃上皮细胞对受损黏膜的修复,从而发挥保护胃黏膜的作用<sup>[19]</sup>;NF- $\kappa$ B通过刺激诱导炎症因子表达,损伤胃上皮细胞,诱导癌变<sup>[20]</sup>。谢铭<sup>[21]</sup>使用四君子汤加味治疗CAG患者16周后发现,患者血清TFF2水平明

显升高,NF- $\kappa$ B水平明显降低,表明四君子汤加味通过干预TFF2、NF- $\kappa$ B水平以改善CAG患者胃黏膜病理结构改变,缓解胃黏膜损伤,降低胃癌的发生风险。

3.2 抑制胃黏膜肠化生和异型增生 当胃黏膜发生不典型增生以及肠化生时,胃黏膜处COX-2表达增强,其表达水平与胃黏膜萎缩程度呈正相关<sup>[22]</sup>。王震等<sup>[23]</sup>临床研究发现,根幽方合四君子汤能显著降低CAG患者血清中COX-2水平,间接达到延缓PLGC的目的。

若辅助性T细胞 (Th) 1/Th2失衡,势必引起促炎性因子和抗炎性因子平衡紊乱,造成胃黏膜炎症损伤,溃疡发生,而经过长期的炎性刺激后,胃黏膜细胞过度增殖、凋亡,增加PLGC可能<sup>[24]</sup>。石维娜等<sup>[25]</sup>研究发现,芪参益胃汤 (四君子汤合半夏泻心汤加减) 通过上调CAG伴癌前病变患者血清Th1和下调Th2细胞因子水平,恢复Th1/Th2相对平衡以缓解胃黏膜炎症,阻断和逆转肠上皮化生、异型增生,减缓PLGC向胃癌发展的趋势。

3.3 其他干预作用 白细胞介素 (IL) 与胃癌的发病密切相关<sup>[26]</sup>。周克平等<sup>[27]</sup>运用四君子汤对脾虚证胃黏膜损伤模型大鼠灌胃4周后发现,大鼠血清中IL-6水平明显下降,胃黏膜充血水肿减轻,腺体整齐排列。另有研究表明,四君子汤可抑制瘤体N钙蛋白和 $\beta$ -catenin表达,破坏胃癌细胞上皮间质转化 (EMT) 的信号转导通路,从而抑制胃黏膜上皮细胞转化为胃癌细胞<sup>[28]</sup>。

## 4 四君子汤对胃癌治疗相关不良反应的影响研究

4.1 减轻消化道不适 胃癌术后患者大多气血亏虚,脾胃虚弱,而化疗药物又为中医学所说的“药毒”“毒邪”,其药性寒热夹杂,深伏不解,易损伤胃气导致胃失和降,若胃气上逆动膈引发呃逆反胃,还可见脘腹胀满、腹痛泄泻、便秘等消化道反应。颜宏锐等<sup>[29]</sup>运用四君子汤加减联合恩丹西酮 (抗呕吐药) 能明显地降低胃癌术后化疗引起消化道不良反应。黄春风等<sup>[30]</sup>临床研究发现,四君子汤加减治疗胃癌术后化疗患者5 d后发现,患者恶心、呕吐、腹胀、便秘等化疗后消化道不良反应得到了显著改善,改善程度明显优于使用甲氧氯普胺 (胃复安片) 治疗的患者。徐吉存<sup>[31]</sup>研究亦发现,四君子汤加味能显著减轻胃癌术后化疗患者化疗期间口腔溃疡、反酸呕吐等症状,并能修复胃黏膜损伤,增强胃肠功能,提高患者生存质量。黄海涛等<sup>[32]</sup>亦证实,加味四君子汤能明显降低传统紫杉醇脂质体+顺铂 (TP) 化疗方案

治疗的晚期胃癌患者因化疗产生的腹泻、便秘等消化道不良反应,减轻患者化疗痛苦。

4.2 改善免疫功能低下  $CD4^+$  T淋巴细胞是免疫系统的指挥中枢,负责消灭和控制多种感染; $CD8^+$  T淋巴细胞受体负责识别抗原并参与活化信号的转导,二者共同维持机体免疫平衡, $CD4^+/CD8^+$ 值是判断恶性肿瘤术后免疫功能的重要指标<sup>[33]</sup>。余晓珂等<sup>[34]</sup>研究发现,肠内营养支持联合四君子汤加减治疗胃癌术后患者10 d后,患者血清 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 值较治疗前明显增高,表明四君子汤能加快胃癌术后患者免疫功能恢复,提高生存质量。王菲等<sup>[35]</sup>研究亦发现,四君子汤加减联合阿帕替尼干预60例晚期脾胃气虚型胃癌患者28 d后,患者体内癌胚抗原CEA、糖基抗原CA199、癌抗原CA72-4等指标明显降低,血清 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 水平明显升高,且血尿、蛋白尿、癌因性疲乏、血压升高等化疗术后不良反应均改善明显。

在新型转录因子GATA结合蛋白3单克隆抗体(GATA-3)、Foxp3多克隆抗体(Foxp3)的共同作用下, $CD3^+$ 、 $CD4^+$  T细胞可分化为具有细胞免疫抑制作用的Th2、调节性T细胞(Treg)亚群<sup>[36]</sup>。吴棠等<sup>[37]</sup>运用四君子汤联合肠内营养支持干预胃癌术后患者7 d后,其外周血GATA-3、Foxp3转录因子含量明显低于术后仅用肠内营养支持的患者,表明四君子汤通过调节GATA-3、Foxp3转录因子含量间接提高免疫因子水平,恢复免疫功能。免疫血清球蛋白(Ig)是判断机体体液免疫是否正常的重要指标<sup>[38]</sup>。周燕群等<sup>[39]</sup>临床研究发现,在四君子汤为基础方化裁的健脾益气方干预7~10 d后的胃癌术后患者,血清IgG、IgA、IgM水平均明显高于常规肠内营养组患者。

4.3 其他干预作用 孟令佳等<sup>[40]</sup>研究证实,四君子汤通过调控胃癌术后化疗患者血清IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 水平,阻断下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的激活,降低肾上腺素(ACTH)分泌,进而减弱皮质类固醇激素引起的炎症反应,以达到缓解胃癌术后癌因性疲乏的目的。王瑾等<sup>[41]</sup>运用四君子汤加减联合肠内营养干预胃癌术后患者10 d后发现,其生长激素水平、肿瘤标志物及免疫功能均得到显著改善,且改善程度明显优于单用肠内营养干预的患者,表明四君子汤在改善胃癌术后患者营养状态、提高生活质量方面具有显著优势。

## 5 结语

四君子汤作为益气健脾、养胃和中的代表方,擅长治疗脾胃气虚型胃癌。本文对四君子汤防治胃癌

的实验和临床研究相关文献进行综述,发现四君子汤除了能促进胃癌细胞凋亡以阻止肿瘤生长,同时还能修复胃黏膜损伤、抑制胃黏膜肠化生和异型增生以降低胃癌变风险,发挥抗肿瘤作用。此外,四君子汤在改善胃癌治疗导致的消化道不适和免疫功能低下等方面有着重要的临床价值。但目前对四君子汤干预胃癌作用机制的研究还不够全面,大部分研究只停留在表面阶段,其拆方的具体有效成分、具体作用途径尚不清晰,未来可针对以上不足进行药理学研究,寻找可能的相互作用靶点并进行规范准确的实验研究进行验证,为临床应用四君子汤治疗胃癌提供科学依据。

## 参考文献

- [1] 国家癌症中心,国家肿瘤质控中心胃癌质控专家委员会.中国胃癌规范诊疗质量控制指标(2022版)[J].中华肿瘤杂志,2022,44(10):997.
- [2] 陈心足,胡建昆,SIGES研究组.胃癌防控策略的探索与优化:流行病学、病原微生物及危险因素[J].中国普外基础与临床杂志,2023,30(1):86.
- [3] 葛晗,张殿彩,徐泽宽.第6版日本《胃癌治疗指南》更新要点解读[J].中国实用外科杂志,2022,42(1):35.
- [4] 张国磊,王宇立,韩力,等.中医药治疗胃癌术后胃肠功能障碍的研究进展[J/OL].中国实验方剂学杂志:1(2022-11-22)[2023-03-11].<https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20230126>.
- [5] 苏园园,刘宁宁,赖优莹,等.胃癌中医证型研究进展[J].陕西中医,2023,44(2):262.
- [6] 太平惠民和剂局,编.太平惠民和剂局方[M].北京:中国中医药出版社,2020:107.
- [7] 王冬雪,吴新民,蔺冬梅,等.人参皂昔抗胃癌作用研究进展[J].特产研究,2022,44(3):118.
- [8] 李小芳,张丹,宋大强,等.白术内酯I对人胃癌细胞SGC-7901裸鼠移植瘤生长及凋亡的影响[J].中国医院药学杂志,2018,38(18):1921.
- [9] 程琨,丁泽贤,张越,等.茯苓多糖及其衍生物的化学结构与药理作用研究进展[J].中国中药杂志,2020,45(18):4332.
- [10] 李冀,李想,曹明明,等.甘草药理作用及药对配伍比例研究进展[J].上海中医药杂志,2019,53(7):83.
- [11] 孙昕.化疗结合四君子汤合失笑散治疗中期胃癌临床观察[J].实用中医药杂志,2019,35(9):1100.
- [12] 陈少华,李楠,钱军.四君子汤对SGC-7901侧群细胞裸鼠的抑瘤作用及其机制[J].中国临床药理学与治疗学,2018,23(5):504.
- [13] 李雪莉,郝远瑞,邹建湘,等.C-myc、Bcl-2与胃癌生物学行为和细胞凋亡[J].新消化病学杂志,1997,5(12):773.



- [14] UM H D.Bcl-2 family proteins as regulators of cancer cell invasion and metastasis : a review focusing on mitochondrial respiration and reactive oxygen species[J].Oncotarget, 2016, 7 ( 5 ) : 5193.
- [15] 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.
- [16] 中华中医药学会脾胃病分会,中华医学会消化病学分会消化肿瘤协作组,中华医学会消化内镜学分会早癌协作组,等.中国整合胃癌前病变临床管理指南[J].中国中西医结合消化杂志,2022,30 ( 3 ) : 163.
- [17] 易文全,郝卫刚,刘睿,等.血清胃蛋白酶原Ⅰ、Ⅱ及胃泌素17检测对慢性萎缩性胃炎的诊断价值[J].西部医学,2022,34 ( 7 ) : 1021.
- [18] 肖麟,徐寅,周阳祥,等.中药四君子汤加减联合质子泵抑制剂治疗慢性胃炎的疗效及对血清PGⅠ、PGⅡ和GAS的影响[J].辽宁中医杂志,2022,49 ( 7 ) : 90.
- [19] 裴蓓,刘云,宋标,等.脾胃培源方治疗慢性萎缩性胃炎脾胃虚弱证患者疗效及对胃黏膜三叶因子2、核因子- $\kappa$ B表达的影响[J].中国中医药信息杂志,2023,30 ( 3 ) : 121.
- [20] 杨波,杨涛,杨东霞,等.NF- $\kappa$ B Apaf-1蛋白在胃癌组织中的表达及意义[J].河北医学,2022,28 ( 5 ) : 766.
- [21] 谢铭.四君子汤加味联合常规西药治疗慢性萎缩性胃炎临床研究[J].新中医,2019,51 ( 10 ) : 74.
- [22] 夏明明.慢性萎缩性胃炎合并Hp感染患者血清sIL-2R、Cox-2表达水平及内镜下病理表现[J].医学理论与实践,2022,35 ( 11 ) : 1928.
- [23] 王震,孙理军,党照丽,等.根幽方合四君子汤治疗耐药幽门螺杆菌感染慢性萎缩性胃炎脾虚湿热证疗效及对COX-2、Ki-67水平的影响[J].现代中西医结合杂志,2017,26 ( 34 ) : 3846.
- [24] 叶旭星,何钦,徐斌,等.Th1/Th2平衡与胃癌前病变危险因素及病理积分相关性分析[J].中国现代医生,2016,54 ( 5 ) : 1.
- [25] 石维娜,白学娟,郝杰,等.芪参益胃汤治疗慢性萎缩性胃炎伴胃癌前病变疗效及其机制探讨[J].中药药理与临床,2017,33 ( 2 ) : 176.
- [26] 聂甜,冉子涵,金磊.白细胞介素基因多态性与胃癌的相关性研究进展[J].检验医学,2022,37 ( 9 ) : 882.
- [27] 周克平,宋文龙,肖林秀,等.四君子汤通过影响TNF- $\alpha$ 、IL-6干预脾虚大鼠胃黏膜损伤的实验研究[J].实用中西医结合临床,2021,21 ( 19 ) : 4.
- [28] 冯琛.四君子汤方及拆方逆转胃癌上皮间质转化及其机制[D].蚌埠:蚌埠医学院,2019.
- [29] 颜宏锐,朱煥明.四君子汤加减治疗老年胃癌术后化疗患者消化道毒副反应临床观察[J].湖北中医药大学学报,2019,21 ( 3 ) : 92.
- [30] 黄春风,杨先玉.四君子汤加减治疗老年胃癌术后化疗患者消化道毒副反应临床观察[J].临床医药文献电子杂志,2020,7 ( 45 ) : 157.
- [31] 徐吉存.分析四君子汤加味辅助治疗胃癌患者的临床价值[J].系统医学,2019,4 ( 23 ) : 124.
- [32] 黄海涛,赵杰,魏晓岑,等.健脾益气法配合TP化疗治疗晚期胃癌临床疗效观察[J].辽宁中医药大学学报,2018,20 ( 10 ) : 200.
- [33] 李田田,李琳,廖力微.CD4<sup>+</sup>CAR-T细胞亚群在肿瘤治疗中作用的研究进展[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2023,30 ( 3 ) : 255.
- [34] 余晓珂,任平.四君子汤加减联合肠内营养对胃癌术后患者免疫功能的影响[J].中医学报,2019,34 ( 3 ) : 621.
- [35] 王菲,杜小艳,陈思勤.四君子汤加减联合阿帕替尼治疗老年晚期胃癌脾胃气虚证30例[J].湖南中医杂志,2019,35 ( 8 ) : 10.
- [36] NAGASE H, TAKEOKA T, URAKAWA S, et al.ICOS<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> TILs in gastric cancer are prognostic markers and effector regulatory T cells associated with Helicobacter pylori[J].Int J Cancer, 2017, 140 ( 3 ) : 686.
- [37] 吴棠,杨露.胃癌术后四君子汤联合营养支持对炎症反应、免疫应答反应的影响[J].海南医学院学报,2018,24 ( 6 ) : 696.
- [38] 周明,刘雪源,袁燕.ENA抗体检验和血清体液免疫检验诊断SLE的效果观察[J].中国卫生检验杂志,2022,32 ( 22 ) : 2761.
- [39] 周燕群,袁凯施,骆平平,等.系统评价健脾益气方联合早期肠内营养对胃癌术后患者免疫功能和营养状况的影响[J].浙江中医药大学学报,2018,42 ( 12 ) : 1062.
- [40] 孟令佳,王杰,陈腾,等.四君子汤治疗癌因性疲乏机制研究进展[J].河北中医,2022,44 ( 4 ) : 687.
- [41] 王瑾,陈烨文,徐珊,等.四君子汤联合肠内营养支持对胃癌术后生长激素、肿瘤标志物及免疫功能的影响[J].中药材,2017,40 ( 4 ) : 967.

第一作者:刘筱瑾(1998—),女,硕士研究生在读,研究方向:中西医结合治疗恶性肿瘤的研究。

通讯作者:李雨,医学博士,副主任医师,硕士研究生导师。54424311@qq.com

收稿日期:2022-11-09

编辑:蔡强