

## 中医药调控大肠癌免疫细胞和微环境研究进展

张曦, 沈克平, 胡兵

张曦, 沈克平, 胡兵, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科 上海市 200032

张曦, 中国石油大学胜利学院护理学院 山东省东营市 257000

胡兵, 上海市中医药研究院中医肿瘤研究所 上海市 200032

张曦, 硕士, 主要从事中医药治疗消化系统肿瘤方面的研究。

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81473625; 上海市中医药事业发展三年行动计划基金资助项目, No. ZY3-CCCX-3-3025; 上海市科技支撑基金资助项目, No. 16401902500.

作者贡献分布: 本文由胡兵设计; 张曦、胡兵及沈克平共同撰写。

通讯作者: 胡兵, 教授, 硕士生导师, 200032, 上海市宛平南路725号, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科; 上海市中医药研究院中医肿瘤研究所. [beearhu@hotmail.com](mailto:beearhu@hotmail.com)

收稿日期: 2017-07-12

修回日期: 2017-08-02

接受日期: 2017-08-16

在线出版日期: 2017-09-08

### Chinese medicines can regulate immune cells and tumor microenvironment in colorectal carcinoma

Xi Zhang, Ke-Ping Shen, Bing Hu

Xi Zhang, Ke-Ping Shen, Bing Hu, Department of Oncology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Xi Zhang, College of Nursing, Shengli College, China University of Petroleum, Dongying 257000, Shandong Province, China

Bing Hu, Institute of Traditional Chinese Medicine in Oncology, Shanghai Academy of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81473625; Three-year Action Program of Shanghai Municipality for Traditional Chinese Medicine, No. ZY3-CCCX-3-3025; Science-technology Support Project of Shanghai Municipality, No. 16401902500.

Correspondence to: Bing Hu, Professor, Department of Oncology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine; Institute of Traditional Chinese Medicine in Oncology, Shanghai Academy of Traditional Chinese Medicine, 725 Wanping South Road, Shanghai 200032, China. [beearhu@hotmail.com](mailto:beearhu@hotmail.com)

Received: 2017-07-12

Revised: 2017-08-02

Accepted: 2017-08-16

Published online: 2017-09-08

### Abstract

Tumor microenvironment plays an important role in the pathogenesis, progression, and metastasis of colorectal carcinoma (CRC). Chinese medicines have demonstrated multiple effects against immune cells and tumor microenvironment in CRC. Teng-Long-Bu-Zhong-Tang (TLBZT), Huang-Qi injection, and Kang-Ai injection can up-regulate CD4<sup>+</sup> and or CD8<sup>+</sup> T cells. TLBZT, Wei-Chang-An, and Ai-Di injection can inhibit regulatory T cells. TLBZT, Chang-An-Tai capsules, and Shen-Qi-Fu-Zheng injection can increase the number of natural killer cells. TLBZT and berberine can inhibit CRC growth or metastasis by inhibiting tumor-associated macrophages. Jie-Du-San-Gen decoction can inhibit CRC metastasis by inhibiting cancer-associated fibroblasts. Bufalin, *Hedyotis diffusa* Willd, and TLBZT can inhibit angiogenesis in CRC through different mechanisms. *Rhizoma Chuanxiong*, Jian-Pi-Jie-Du formula, and

### 背景资料

肿瘤微环境与大肠癌发生发展关系密切, 可以影响抗肿瘤免疫、血管生成和大肠癌转移, 并与大肠癌的预后密切相关; 已成为大肠癌治疗的靶标。研究可以调控大肠癌微环境的药物, 包括中医药, 将有可能进一步提高大肠癌的临床疗效。

### 同行评议者

安振涛, 主治医师, 南京中医药大学; 戴二黑, 教授, 主任医师, 石家庄市第五医院; 容景瑜, 住院医师, 广州中医药大学附属顺德中医院肿瘤中心; 文彬, 研究员, 广州中医药大学脾胃研究所

## ■ 研究前沿

中医药是治疗大肠癌的重要手段, 包括复方、单药和单体, 可以直接作用于大肠癌细胞, 也可以影响大肠癌微环境。本文重点介绍了中医药对大肠癌微环境的调控作用及机制; 但中药对大肠癌微环境的配伍作用亟待进一步的研究。

Chang-Fu formula can ameliorate hypoxia microenvironment in CRC. Ginsenoside Rg3, baicalin, and Chang-Yi-Jian can affect extracellular matrix remodeling and inhibit CRC metastasis by regulating the expression of matrix metalloproteinases and/or tissue inhibitors of metalloproteinases.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Colorectal carcinoma; Tumor micro-environment; Immune cells; Chinese medicine; Chinese herb; Extracellular matrix; Stroma cells

Zhang X, Shen KP, Hu B. Chinese medicines can regulate immune cells and tumor microenvironment in colorectal carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(25): 2281-2288 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2281.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i25.2281>

## 摘要

肿瘤微环境在大肠癌发生、发展和转移中起重要作用。中医药对大肠癌微环境具有多重作用。藤龙补中汤、黄芪注射液和康艾注射液等中药可提高大肠癌CD4<sup>+</sup>和/或CD8<sup>+</sup>T细胞数量。藤龙补中汤、胃肠安和艾迪注射液等中药可抑制大肠癌调节性T细胞。藤龙补中汤、肠安泰胶囊和参芪扶正注射液等中药可提高大肠癌自然杀伤细胞数量。藤龙补中汤和小檗碱可通过抑制肿瘤相关巨噬细胞抑制大肠癌生长或转移。解毒三根汤可通过干预肿瘤相关成纤维细胞抑制结肠癌转移。蟾毒灵、白花蛇舌草和藤龙补中汤等中药可通过不同机制抑制大肠癌血管生成。川芎、健脾解毒方和肠复方等中药可通过不同机制改善大肠癌乏氧微环境。人参皂苷Rg3、黄芩苷和肠益煎方可通过调节基质金属蛋白酶和/或组织金属蛋白酶抑制因子表达, 影响胞外基质重构, 抑制大肠癌转移。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 大肠癌; 肿瘤微环境; 免疫细胞; 中医; 中药; 胞外基质; 基质细胞

**核心提要:** 中医药可以从不同角度调控大肠癌微环境或免疫细胞, 对大肠癌免疫细胞(CD4<sup>+</sup>T和CD8<sup>+</sup>T细胞、调节性T细胞、自然杀伤细胞和肿瘤相关巨噬细胞)、肿瘤相关成纤维细胞、血管生成、乏氧微环境、胞外基质等微环境成分均有调控作用。

张曦, 沈克平, 胡兵. 中医药调控大肠癌免疫细胞和微环境研究进展. *世界华人消化杂志* 2017; 25(25): 2281-2288 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2281.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i25.2281>

## 0 引言

肿瘤微环境是肿瘤所处的局部细胞环境, 由基质细胞、胞外基质、血管、淋巴管、细胞/趋化因子等组成, 其中基质细胞包括免疫细胞、成纤维细胞、内皮细胞等。肿瘤微环境在肿瘤的发生、发展及转移等过程中起重要作用, 可以影响抗肿瘤免疫、血管生成和肿瘤转移; 已成为肿瘤治疗研究的靶标, 其中抗血管生成制剂已成功用于大肠癌的临床治疗<sup>[1-3]</sup>。中医药是我国重要的生物医药资源, 在大肠癌的防治中发挥了积极的作用; 中医药具有多成分的特性, 可以直接作用于大肠癌细胞, 也可以作用于大肠癌微环境; 调控微环境是中医药治疗大肠癌的重要作用机制<sup>[4]</sup>。本文系统总结了中医药对大肠癌微环境的干预作用, 为中医药对大肠癌的治疗和研究提供进一步的基础和线索。

## 1 中医药对大肠癌免疫细胞的调控作用

1.1 中医药对大肠癌CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T细胞作用  
大肠癌微环境T淋巴细胞包括CD4<sup>+</sup>T细胞和CD8<sup>+</sup>T细胞等细胞群体。CD4<sup>+</sup>T细胞是细胞免疫反应中的辅助细胞, 主要有Th1(T helper 1 lymphocytes)和Th2(T helper 2 lymphocytes)两个细胞群体, Th1细胞活化后分泌白介素(interleukin, IL)-2、干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)等细胞因子, Th2细胞活化后分泌IL-4、IL-6等细胞因子, 分别参与细胞免疫和体液免疫反应调控。CD8<sup>+</sup>T细胞是细胞免疫主要执行细胞, CD28是共刺激分子B7的受体, 细胞毒T细胞呈现为CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>表型。CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T细胞数量与大肠癌患者远期存活率正相关; 激活CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T细胞是大肠癌免疫治疗重要的策略。

本课题组研究发现, 藤龙补中汤(藤梨根、龙葵、白术、薏苡仁、半枝莲等, 专利号: ZL200910197565.2)可以改善晚期大肠癌患者免疫功能, 升高CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>T细胞亚群数量, 上调IL-12促使Th1细胞分化, 分泌Th1型细胞因子促CD8<sup>+</sup>T细胞执行细胞免疫功能, 从而激发Th1型免疫反应<sup>[5]</sup>。沈克平等<sup>[6]</sup>

研究显示黄芪注射液可以缓解大肠癌术后化疗后患者的症状,改善生存质量,增加受到抑制的CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>等免疫细胞的数量;与IL-2联用可以达到协同的作用。

樊慧婷等<sup>[7]</sup>研究证实康艾注射液可抑制CT-26结肠癌细胞增殖,但对裸鼠移植瘤的作用弱于同等条件正常免疫小鼠移植瘤的作用,提示免疫反应参与康艾注射液的作用;进一步研究显示康艾注射液可增加荷瘤小鼠脾脏CD4<sup>+</sup> T细胞和CD8<sup>+</sup> T细胞的比例,降低相关细胞因子IL-6、IL-1 $\beta$ 、IL-10的含量,提高IL-12、IFN- $\gamma$ 的表达。贾燕丽等<sup>[8]</sup>研究显示,芪螭口服结肠靶向片中有效组分(ECOQCOT)可增强5-氟尿嘧啶对CT-26结肠癌的治疗作用,并可升高CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T细胞比例及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值。以上研究提示中药可提高CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup> T数量,但遗憾的是,对CD8<sup>+</sup> T的直接杀伤作用研究较少。

**1.2 中医药对大肠癌调节性T细胞的作用** 调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)是免疫负调控细胞,在免疫耐受过程中发挥重要作用,Tregs可以通过转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )信号通路抑制细胞毒T细胞执行免疫功能,通过胞间接触抑制T细胞的活化与增殖;Tregs还可通过分泌免疫抑制细胞因子IL-10及TGF- $\beta$ 参与免疫抑制。在大肠癌进展过程中,Tregs细胞上升;清除Tregs细胞可以增强大肠癌免疫治疗疗效;降低Tregs细胞浸润可抑制大肠癌转移<sup>[9-12]</sup>。

本课题组研究发现藤龙补中汤可以降低晚期大肠癌患者Tregs细胞数量,以及Tregs细胞相关细胞因子IL-10、TGF- $\beta$ 的水平<sup>[13]</sup>。顾贤等<sup>[14]</sup>研究发现,胃肠安方(太子参、炒白术、茯苓、姜半夏、青皮、陈皮、牡蛎、夏枯草、红藤、野葡萄藤、藤梨根、菝葜等)可以改善大肠癌患者的脾虚症状,提高其生存质量,下调Tregs细胞水平;胃肠安与胸腺肽 $\alpha$ 1联合具有协同增效作用。农巧红<sup>[15]</sup>发现艾迪注射液联合FOLFIRI方案治疗晚期大肠癌,可以降低CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup>调节性T细胞,增加IL-2、IL-17、INF- $\gamma$ 含量,降低Tregs相关细胞因子TGF- $\beta$ 、IL-10和IL-6含量。

刘声等<sup>[16]</sup>采用扶正防癌方(党参、黄芪、枸杞、何首乌、拳参、藤梨根等)联合FOLFOX4方案化疗治疗晚期结肠癌,结果显

示,扶正防癌方可增强化疗对肿瘤的作用,提高患者生活质量,并可降低Tregs细胞数量以及IL-17和IL-23等细胞因子。高成生等<sup>[17]</sup>采用扶正益气汤(天门冬、黄芪、土茯苓、马鞭草、炮山甲等)联合FOLFOX方案化疗治疗术后化疗后大肠癌,结果证实扶正益气汤可降低化疗不良反应,提高患者生活质量,还可降低Tregs细胞数量。马明等<sup>[18]</sup>研究显示,结肠癌患者外周血Tregs水平明显增高,并与结肠癌分化程度及分期有关;化疗同时联合应用艾迪注射液可降低外周血Tregs水平。以上研究显示抑制Tregs功能,降低相关细胞因子水平参与中药治疗大肠癌的作用。

**1.3 中医药对大肠癌NK细胞的作用** 自然杀伤细胞(natural killer cells, NK)是一类固有免疫细胞,是机体抗病毒、防御感染、抗肿瘤的第一道防线。NK细胞可通过细胞毒作用直接杀伤肿瘤细胞,还可通过释放细胞/趋化因子调节免疫反应。大肠癌患者NK细胞受体成员2D(natural killer group 2, member D, NKG2D)、Nkp30(activating natural killer receptor p30)、Nkp46(natural killer cell p46-related protein)及穿孔素阳性NK细胞显著降低,并与疾病进展相关;转移性大肠癌患者外周血NK细胞的活性显著降低;活化NK细胞是大肠癌重要的免疫治疗方式<sup>[19-21]</sup>。

本课题组研究表明,藤龙补中汤加减可以改善大肠癌术后化疗后患者临床证候,提高大肠癌术后化疗后患者生活质量,提高CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> CD28<sup>+</sup> T细胞和NK细胞的数量,并可提升IL-2及IL-4水平<sup>[22]</sup>。王文萍等<sup>[23]</sup>研究发现,中药复方肠安泰胶囊(藤梨根、薏苡仁、黄芪等)能预防大肠癌肺转移,其机制可能与上调肠道黏膜免疫系统T细胞及NK细胞相关。

王辉等<sup>[24]</sup>研究显示,参芪扶正注射液联合化疗治疗腹腔镜结肠癌根治术后患者,可以改善化疗引起的骨髓抑制及肠道反应,并可提高CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、NK细胞及相关细胞因子IL-12、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 水平。祝利民等<sup>[25]</sup>研究显示,华蟾素注射液和艾迪注射液治疗脾气虚型晚期大肠癌可以改善患者临床证候,降低肿瘤标志物CEA和CA199,提高NK细胞百分比。刘宗瑜等<sup>[26]</sup>研究表明,养正消积胶囊能有效地配合化疗治疗大肠癌,改善患者临床证候和生

#### ■ 相关报道

肿瘤微环境靶向大肠癌治疗是目前的研究热点,针对大肠癌微环境中免疫细胞、血管生成、肿瘤相关成纤维细胞、胞外基质等微环境的治疗研究正在进行中,其中靶向血管生成的贝伐单抗已成功用于大肠癌的临床治疗。



### 应用要点

本文系统总结了中医药对大肠癌微环境的调控作用, 将有助于推进本领域的研究, 为中医药治疗大肠癌提供新的基础, 从而提高大肠癌的临床疗效。

活质量, 并可升高NK细胞。这些研究表明提高NK细胞数量是中药治疗大肠癌的重要作用机制, 但中药是否影响NK细胞对大肠癌细胞杀伤活性需进一步研究。

1.4 中医药对大肠癌肿瘤相关巨噬细胞的作用 肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)或M2型巨噬细胞是介导肿瘤炎症的重要细胞群体, TAM可以在巨噬细胞集落刺激因子、IL-4、IL-13、IL-10等细胞因子作用下活化, 低表达IL-12、IL-23, 高表达IL-10和精氨酸酶-1(arginase I, Arg-1), 抗原呈递能力低, 可以抑制抗肿瘤免疫, 促进肿瘤血管生成和组织重构, 促进肿瘤转移。此外, 肿瘤的乏氧环境也参与TAM活化, 在肿瘤乏氧环境下缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )信号通路激活, 上调CXCL8(C-X-C motif chemokine ligand 8)、CXCR4(C-X-C motif chemokine receptor 4)等靶基因活化TAM<sup>[27]</sup>。TAM与大肠癌转移密切相关, 与患者的生存期呈负相关<sup>[28]</sup>。本课题组研究证实, 藤龙补中汤可以抑制大肠癌肺转移, 降低肺转移灶TAM分布, 同时抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达及血管生成<sup>[29]</sup>。张玉丽等<sup>[30]</sup>研究显示, 黄连组小檗碱可抑制大肠癌微环境中CD206<sup>+</sup>及CD68<sup>+</sup>肿瘤相关巨噬细胞, 从而发挥抗肿瘤的作用。以上研究显示TAM与大肠癌进展密切相关, 中药可通过抑制TAM抑制大肠癌转移或生长。

## 2 中医药对大肠癌肿瘤相关成纤维细胞的作用

肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)是一种活化的成纤维细胞, 是肿瘤微环境中重要的基质细胞。肿瘤组织可分泌TGF- $\beta$ 等细胞因子促使成纤维细胞活化为CAFs; CAFs可分泌细胞因子, 如碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、血小板衍生生长因子、粒细胞集落刺激因子、TGF- $\beta$ 、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)等, 促使基质重构和血管生成, 参与免疫抑制, 或与肿瘤细胞相互作用, 促进肿瘤的发生、发展和转移, 并与肿瘤耐药相关; 抑制CAFs可以抑制大肠癌进展<sup>[31-34]</sup>。

阮善明等<sup>[35-37]</sup>研究发现, 解毒三根汤(藤梨

根、水杨梅根、虎杖根)含药血清能抑制结肠癌细胞迁移, 降低CAFs细胞TGF- $\beta$ 1、MMP-9分泌和 $\alpha$ 平滑肌肌动蛋白表达; 进一步研究发现, 解毒三根汤可升高CAFs中Sirt1(Sirtuin 1)的表达, 上调I $\kappa$ B $\alpha$ 和I $\kappa$ K $\alpha$ / $\beta$ (I $\kappa$ B kinase  $\alpha$ / $\beta$ )磷酸化, 抑制P65磷酸化; CAFs能促结肠癌肝脏转移, 解毒三根汤可通过调控CAFs抑制结肠癌肝转移; 提示解毒三根汤可通过干预CAFs抑制结肠癌转移。

## 3 中医药对大肠癌血管生成的作用

血管生成是肿瘤生长的基础, 抑制血管生成已成为肿瘤常规治疗, 中医药在抑制肿瘤血管生成方面具有明显的作用。姚子涵等<sup>[38]</sup>研究显示, 蟾毒灵在体外可以抑制人脐静脉内皮细胞增殖, 在体内可以抑制结肠癌肿瘤生长, 并可抑制VEGF表达。杨雪峰等<sup>[39]</sup>研究显示, 龙葵碱、VEGF抗体及两者联合时均能抑制人结肠癌HT-29细胞诱导的血管生成。袁昌劲等<sup>[40]</sup>研究发现, 去甲斑蝥素能抑制人结肠癌生长和微血管生成, 其机制可能与下调VEGF、VE-Cad(vascular endothelial cadherin)、MMP-2等基因表达相关。

Lin等<sup>[41]</sup>研究发现, 白花蛇舌草提取物可抑制结肠癌血管生成, 其机制可能与下调SHH(sonic hedgehog)信号转导及其靶基因VEGF表达相关。Wei等<sup>[42]</sup>研究显示, 半枝莲可以抑制结肠癌生长和血管生成, 其机制与抑制Hedgehog信号转导及其靶基因VEGF表达相关。Qian等<sup>[43]</sup>研究表明, 重楼可以抑制血管生成和结肠癌肿瘤生长, 其机制与促血管内皮细胞凋亡和细胞周期阻滞相关。胡静等<sup>[44]</sup>研究发现, 白头翁醇提取物在体外可抑制结肠癌细胞增殖和血管生成, 其机制可能与抑制血管内皮细胞增殖、迁移和小管形成, 诱导细胞凋亡, 抑制有丝分裂相关。

本课题组证实藤龙补中汤可以促结肠癌细胞凋亡和细胞衰老, 下调VEGF表达, 抑制结肠癌血管生成, 从而抑制结肠癌肿瘤生长<sup>[45]</sup>。片仔癀可以抑制乏氧诱导的血管生成, 其机制与抑制HIF-1 $\alpha$ /VEGF-A信号转导相关<sup>[46]</sup>。健脾解毒方(生黄芪、白术、薏苡仁、石见穿、野葡萄藤、八月札等)可以通过环氧合酶2(cyclooxygenase 2, COX-2)-Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路下调血管生成相关基因VEGF、促血管

生成素-2和bFGF表达, 抑制结肠癌生长和血管新生<sup>[47]</sup>。抑癌方(莪术、马齿苋、木馒头、藤梨根、冬瓜子等)对小鼠肠癌移植瘤有一定抑制作用, 其机制可能与降低VEGF和HIF-1 $\alpha$ 表达抑制血管生成相关<sup>[48]</sup>。这些研究提示中药可以抑制大肠癌血管生成, 下调VEGF表达是中药的重要作用机制。

#### 4 中医药对大肠癌乏氧微环境的作用

肿瘤细胞呈现无限增殖, 对氧和葡萄糖的消耗高于正常组织; 随着肿瘤的生长及体积增大, 肿瘤组织血流灌注不足, 出现肿瘤组织缺氧。HIF是介导细胞低氧反应的关键转录因子, 由 $\alpha$ 亚基和 $\beta$ 亚基组成。HIF-1 $\alpha$ 在大肠癌中高表达, 与血管生成、肿瘤侵袭、治疗反应乃至预后直接相关; 下调HIF-1 $\alpha$ 可以抑制大肠癌细胞增殖和血管生成<sup>[49,50]</sup>。

李雷宇等<sup>[51]</sup>研究显示, 川芎嗪能抑制大肠癌sw620裸鼠移植瘤生长, 其机制可能与下调HIF-1 $\alpha$ 与VEGF表达和血管生成相关。王耀焄等<sup>[52]</sup>研究表明低剂量川芎对肿瘤干细胞具有杀伤作用, 其机制可能与抑制HIF-1 $\alpha$ 蛋白表达, 改善肿瘤乏氧微环境相关。毛丹等<sup>[53]</sup>研究显示, 健脾解毒方(黄芪、白术、西洋参等)可以抑制大肠癌细胞增殖, 下调HIF-1 $\alpha$ 和VEGF等蛋白表达。梁慧等<sup>[54]</sup>研究表明, 肠复方(黄芪、党参、白术、薏苡仁、山药、陈皮、壁虎、地鳖虫、白花蛇舌草、半边莲、菟丝子、女贞子、苏木、莪术)可以抑制大肠癌HIF-1 $\alpha$ 、MMP-2表达。马宇霆等<sup>[55]</sup>研究显示, 健脾化痰方(白术、地锦草、丹参、蚤休、莪术、半枝莲、茵陈)可以抑制缺氧微环境下SW480结肠细胞增殖、黏附及侵袭能力, 并具有一定的浓度依赖性。这些研究显示, 中药可以抑制乏氧调控基因HIF-1 $\alpha$ 等表达, 从而改善大肠癌乏氧状态, 抑制肿瘤生长或血管生成。

#### 5 中医药对大肠癌胞外基质的作用

细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是由细胞分泌到胞外的大分子物质形成的动态网状结构, 由胶原、蛋白聚糖及糖蛋白等组成, 可分为基底膜和间隙结缔组织; 是肿瘤微环境的重要组成部分, 对肿瘤的发生、发展及转移均有重要作用<sup>[56]</sup>。细胞外MMPs能够降解细胞外基质, 促使肿瘤转移; 组织金属蛋白酶抑

制因子(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs)是MMPs的抑制剂; MMPs和TIMPs与大肠癌预后直接相关<sup>[57,58]</sup>。

人参皂苷Rg3能抑制人结肠癌HT-29细胞生长和迁移, 其机制可能与下调MMP-1表达、上调TIMP-1表达相关<sup>[59]</sup>。人参皂苷Rh2可抑制结肠癌LoVo细胞迁移和转移, 并可下调CD44、MMP-2蛋白表达, 上调TIMP-2、E-Cadherin和 $\beta$ -catenin蛋白表达<sup>[60]</sup>。黄芩苷可能通过下调MMP-9和COX-2蛋白的表达, 从而抑制SW480细胞增殖、迁移和侵袭<sup>[61]</sup>。青蒿琥酯可抑制Lovo细胞增殖和侵袭, 同时伴随高迁移率蛋白1和MMP-2蛋白表达降低<sup>[62]</sup>。

肠益煎方(太子参、白术、茯苓、木香、枳实、半枝莲、白花蛇舌草、蜀羊泉、甘草等)能降低大肠癌化疗患者血清MMP-2和MMP-9<sup>[63]</sup>。健脾补肾方(黄芪、白术、熟地黄、补骨脂、蛇六谷、神曲、甘草等)具有抑制小鼠肠癌原位移植瘤模型肺转移的作用, 可能与下调MMP-2蛋白表达有关<sup>[64]</sup>。健脾解毒汤(黄芪、山药、生薏苡仁、炒薏苡仁、红藤、蛇舌草、炒白术、败酱草等)及其加减方对大肠癌细胞的增殖、侵袭及转移具有抑制作用, 其机制可能与下调肿瘤细胞MMP-9相关<sup>[65]</sup>。这些研究表明, 中药可以调控肿瘤基质重构蛋白MMPs和TIMPs等蛋白表达, 从而抑制大肠癌转移。

总之, 中医药, 包括中药复方、单药和单体, 可以从不同角度调控大肠癌微环境, 对CD4<sup>+</sup>T和CD8<sup>+</sup>T细胞、调节性T细胞、NK细胞、肿瘤相关巨噬细胞、肿瘤相关成纤维细胞、血管生成、乏氧微环境、胞外基质等均有调控作用; 这些研究从肿瘤微环境的角度明确了相关中药的作用机制, 为进一步应用中药治疗大肠癌提供了基础; 并为研究其他中药对大肠癌微环境的作用提供了重要的参考。值得注意的是, 其中相当部分研究为中药单药或单体, 在常规辨证论治基础上合理配伍这些中药/单体是否会提高疗效值得进一步研究。此外, 这些中药联合化疗或靶向治疗, 是否可提高大肠癌治疗疗效也值得研究。

#### 6 参考文献

- Gkretsi V, Stylianou A, Papageorgis P, Polydorou C, Stylianopoulos T. Remodeling Components of the Tumor Microenvironment to Enhance Cancer Therapy. *Front Oncol* 2015; 5: 214 [PMID: 26528429]

#### ■名词解释

肿瘤微环境: 肿瘤所处的局部细胞环境, 由基质细胞、胞外基质、血管、淋巴管、细胞/趋化因子等组成, 其中基质细胞包括免疫细胞、成纤维细胞、内皮细胞等。

# 同行评价

本文选题较为新颖, 结合所在课题组的研究成果进行阐述, 能较好地反映近年来中医药研究肿瘤微环境的水平, 内容全面、丰富, 可读性高; 为中医药治疗大肠癌提供了新的基础, 并为大肠癌治疗研究提供了新的线索。

- DOI: 10.3389/fonc.2015.00214]
- 2 Martin M, Wei H, Lu T. Targeting microenvironment in cancer therapeutics. *Oncotarget* 2016; 7: 52575-52583 [PMID: 27270649 DOI: 10.18632/oncotarget.9824]
- 3 Bahrami A, Khazaei M, Hassanian SM, ShahidSales S, Joudi-Mashhad M, Maftouh M, Jazayeri MH, Parizade MR, Ferns GA, Avan A. Targeting the tumor microenvironment as a potential therapeutic approach in colorectal cancer: Rational and progress. *J Cell Physiol* 2017 Jun 2. [Epub ahead of print] [PMID: 28574572 DOI: 10.1002/jcp.26041]
- 4 Deng S, Hu B, An HM. Traditional Chinese medicinal syndromes and treatment in colorectal cancer. *J Cancer Ther* 2012; 3: 888-897 [DOI: 10.4236/jct.2012.326114]
- 5 胡兵, 李刚, 安红梅, 杜琴, 沈克平, 许玲, 魏蒙蒙, 王双双. 藤龙补中汤对晚期大肠癌患者Th1型免疫反应作用. *中国中西医结合消化杂志* 2014; 22: 434-436, 439
- 6 沈克平, 胡兵, 张晖, 周浩, 顾贤, 潘传芳, 祝利民, 阮广欣. 黄芪注射液联合IL-2改善大肠癌患者免疫功能研究. *中药药理与临床* 2008; 24: 99-101
- 7 樊慧婷, 丁世兰, 裴迎霞, 关念波, 祁鑫, 李杰, 林洪生. 康艾注射液调节荷瘤机体免疫功能的研究. *中国新药杂志* 2016; 25: 2154-2160
- 8 贾燕丽, 唐晓霞, 宋霄宏. 芪蟾口服结肠靶向片中有效组分联合5-FU对结肠癌移植瘤小鼠的干预治疗. *中国实验方剂学杂志* 2016; 22: 132-136
- 9 Girardin A, McCall J, Black MA, Edwards F, Phillips V, Taylor ES, Reeve AE, Kemp RA. Inflammatory and regulatory T cells contribute to a unique immune microenvironment in tumor tissue of colorectal cancer patients. *Int J Cancer* 2013; 132: 1842-1850 [PMID: 23002055 DOI: 10.1002/ijc.27855]
- 10 Jang TJ. Progressive Increase of Regulatory T Cells and Decrease of CD8+ T Cells and CD8+ T Cells/Regulatory T Cells Ratio during Colorectal Cancer Development. *Korean J Pathol* 2013; 47: 443-451 [PMID: 24255632 DOI: 10.4132/KoreanJPathol.2013.47.5.443]
- 11 Pastille E, Bardini K, Fleissner D, Adamczyk A, Frede A, Wadwa M, von Smolinski D, Kasper S, Sparwasser T, Gruber AD, Schuler M, Sakaguchi S, Roers A, Müller W, Hansen W, Buer J, Westendorf AM. Transient ablation of regulatory T cells improves antitumor immunity in colitis-associated colon cancer. *Cancer Res* 2014; 74: 4258-4269 [PMID: 24906621 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3065]
- 12 Wang L, Hu X, Xu Y, Liu Z. Arsenic trioxide inhibits lung metastasis of mouse colon cancer via reducing the infiltration of regulatory T cells. *Tumour Biol* 2016; 37: 15165-15173 [PMID: 27677289 DOI: 10.1007/s13277-016-5377-3]
- 13 胡兵, 安红梅, 李刚, 杜琴, 沈克平, 许玲, 魏蒙蒙, 王双双. 藤龙补中汤对晚期大肠癌患者调节性T细胞作用临床研究. *世界中西医结合杂志* 2014; 9: 294-296
- 14 顾贤, 何宝仪, 沈克平, 朱凌宇. 胃肠安对大肠癌术后化疗后患者调节性T细胞及生存质量的影响. *上海中医药杂志* 2011; 45: 54-56
- 15 农巧红. 艾迪注射液联合FOLFIRI方案改善晚期大肠癌免疫功能研究. *吉林医学* 2015; 36: 2045-2047
- 16 刘声, 王笑民, 杨国旺, 王皓. 扶正防癌方联合化疗对晚期结肠癌患者生活质量及免疫功能的影响. *世界中医药* 2015; 10: 209-211
- 17 高成生, 孙树领, 彭元美, 李海玲. 扶正益气汤辅助化疗对大肠癌术后患者的影响. *辽宁中医杂志* 2013; 40: 2536-2538
- 18 马明, 孔棣, 陈晓东, 柴有龙. 益气扶正类中药辅助化疗对结肠癌术后CD4+ CD25+ Treg的影响. *陕西中医* 2010; 31: 3-5
- 19 Peng YP, Zhu Y, Zhang JJ, Xu ZK, Qian ZY, Dai CC, Jiang KR, Wu JL, Gao WT, Li Q, Du Q, Miao Y. Comprehensive analysis of the percentage of surface receptors and cytotoxic granules positive natural killer cells in patients with pancreatic cancer, gastric cancer, and colorectal cancer. *J Transl Med* 2013; 11: 262 [PMID: 24138752 DOI: 10.1186/1479-5876-11-262]
- 20 Radice E, Miranda V, Bellone G. Low-doses of sequential-kinetic-activated interferon- $\gamma$  enhance the ex vivo cytotoxicity of peripheral blood natural killer cells from patients with early-stage colorectal cancer. A preliminary study. *Int Immunopharmacol* 2014; 19: 66-73 [PMID: 24369312 DOI: 10.1016/j.intimp.2013.12.011]
- 21 Subramani B, Pullai CR, Krishnan K, Sugadan SD, Deng X, Hiroshi T, Ratnavelu K. Efficacy of ex vivo activated and expanded natural killer cells and T lymphocytes for colorectal cancer patients. *Biomed Rep* 2014; 2: 505-508 [PMID: 24944796 DOI: 10.3892/br.2014.264]
- 22 胡兵, 安红梅, 李刚, 沈克平, 杜琴, 魏蒙蒙. 藤龙补中汤加减对大肠癌患者免疫功能影响的临床研究. *世界中西医结合杂志* 2013; 8: 178-180
- 23 王文萍, 姜良铎, 王垂杰, 饭乡正明. 中药复方肠安胶囊对大肠癌肺转移模型小鼠肠粘膜T细胞及NK细胞的诱导. *北京中医药大学学报* 2001; 24: 34-36
- 24 王辉, 徐斌. 参芪扶正注射液在结肠癌患者术后化疗中的应用效果分析. *中药材* 2016; 39: 1896-1898
- 25 祝利民, 沈克平, 周浩, 潘传芳, 卢艳琳. 华蟾素注射液和艾迪注射液治疗脾气虚型晚期大肠癌的对照研究. *上海交通大学学报(医学版)* 2013; 33: 1625
- 26 刘宗瑜, 李伟冬, 周荣耀. 养正消积胶囊联合化疗治疗大肠癌. *结直肠肛门外科* 2016; 22: 111-113
- 27 Deng S, Hu B, Shen KP, Xu L. Inflammation, macrophage in cancer progression and chinese herbal treatment. *J Basic Clin Pharm* 2012; 3: 269-272 [PMID: 24826036 DOI: 10.4103/0976-0105.103820]
- 28 田同德, 杨峰, 唐静雯, 蒋立峰, 高启龙. 肿瘤相关巨噬细胞在晚期结肠癌组织中的计数与肿瘤转移及患者生存时间相关性研究. *中医学报* 2012; 27: 933-935
- 29 邓珊, 安红梅, 胡兵. 藤龙补中汤对大肠癌肺转移及肿瘤相关巨噬细胞作用. *中国中西医结合消化杂志* 2016; 24: 515-519
- 30 张玉丽, 谢伟, 李军, 谢伟, 李军, 薛晓鸥. 小檗碱CT26对皮下移植瘤组织中肿瘤相关巨噬细胞的影响. *中国组织化学与细胞化学杂志* 2011; 20: 203-206
- 31 Huang L, Xu AM, Liu S, Liu W, Li TJ. Cancer-associated fibroblasts in digestive tumors. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17804-17818 [PMID: 25548479 DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.17804]
- 32 Erdogan B, Webb DJ. Cancer-associated fibroblasts modulate growth factor signaling and extracellular matrix remodeling to regulate tumor metastasis. *Biochem Soc Trans* 2017; 45: 229-236



- [PMID: 28202677 DOI: 10.1042/BST20160387]
- 33 Li XY, Hu SQ, Xiao L. The cancer-associated fibroblasts and drug resistance. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 2112-2119 [PMID: 26125276]
  - 34 Cheng M, Ho S, Yoo JH, Tran DH, Bakirtzi K, Su B, Tran DH, Kubota Y, Ichikawa R, Koon HW. Cathelicidin suppresses colon cancer development by inhibition of cancer associated fibroblasts. *Clin Exp Gastroenterol* 2014; 8: 13-29 [PMID: 25565877 DOI: 10.2147/CEG.S70906]
  - 35 阮善明, 沈敏鹤, 林红, 郑丽萍, 王益, 李梦婷. 解毒三根汤干预肿瘤相关成纤维细胞及抑制结肠癌侵袭转移的实验研究. *中国中西医结合杂志* 2013; 33: 1242-1246
  - 36 阮善明, 廖昊均, 严卿莹, 沈敏鹤, 孙钰, 吴辰. 解毒三根汤调节肿瘤相关成纤维细胞Sirt1-NF- $\kappa$ B途径抗结肠癌侵袭转移. *中华中医药杂志* 2015; 30: 3082-3086
  - 37 阮善明, 孙钰, 张恺, 孙磊涛, 沈敏鹤. 解毒三根汤调节肿瘤相关成纤维细胞抗结肠癌侵袭转移及其对 $\alpha$ -SMA、Sirt1、Ki67的影响. *浙江中医药大学学报* 2016; 40: 184-189
  - 38 姚子涵, 邱艳艳, 贺雪, 袁玉霞, 唐雪瑶, 张祎稀, 殷佩浩. 蟾毒灵对裸鼠人结肠癌血管新生相关VEGFA蛋白表达的影响. *上海中医药大学学报* 2017; 31: 54-56
  - 39 杨雪峰, 邓冬雪, 张桃, 宁伟伟, 郑兴斌, 谢铭. 龙葵碱联合VEGF抗体对人结肠癌鸡胚移植模型血管生成的影响. *重庆医学* 2016; 45: 342-344
  - 40 袁昌劲, 余涛, 侯风刚, 李丹, 刘礼, 吕秀玮, 任丽. 去甲斑蝥素对裸鼠结肠癌移植瘤血管生成的影响及其机制. *华中科技大学学报(医学版)* 2013; 42: 278-281
  - 41 Lin J, Wei L, Shen A, Cai Q, Xu W, Li H, Zhan Y, Hong Z, Peng J. Hedyotis diffusa Willd extract suppresses Sonic hedgehog signaling leading to the inhibition of colorectal cancer angiogenesis. *Int J Oncol* 2013; 42: 651-656 [PMID: 23291612 DOI: 10.3892/ijo.2012.1753]
  - 42 Wei L, Lin J, Xu W, Cai Q, Shen A, Hong Z, Peng J. Scutellaria barbata D. Don inhibits tumor angiogenesis via suppression of Hedgehog pathway in a mouse model of colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2012; 13: 9419-9430 [PMID: 22949805 DOI: 10.3390/ijms13089419]
  - 43 Qian X, Zhu L, Hu J, Li M, Xie L, Wang L, Yu L, Liu B. Rhizoma Paradisi ethanol extract selectively inhibits the proliferation of HUVECs comparing to Lovo cells and shows anti-angiogenesis effects in a mouse model. *J Ethnopharmacol* 2012; 143: 256-261 [PMID: 22750432 DOI: 10.1016/j.jep.2012.06.032]
  - 44 胡静, 钱晓萍, 刘宝瑞, 胡文静, 孙婧, 禹立霞. 白头翁醇提物抑制血管生成的体外实验研究. *临床肿瘤学杂志* 2012; 17: 494-497
  - 45 Deng S, Hu B, An HM, Du Q, Xu L, Shen KP, Shi XF, Wei MM, Wu Y. Teng-Long-Bu-Zhong-Tang, a Chinese herbal formula, enhances anticancer effects of 5-Fluorouracil in CT26 colon carcinoma. *BMC Complement Altern Med* 2013; 13: 128 [PMID: 23758730 DOI: 10.1186/1472-6882-13-128]
  - 46 Chen H, Feng J, Zhang Y, Shen A, Chen Y, Lin J, Lin W, Sferri TJ, Peng J. Pien Tze Huang Inhibits Hypoxia-Induced Angiogenesis via HIF-1  $\alpha$ /VEGF-A Pathway in Colorectal Cancer. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 454279 [PMID: 25649293 DOI: 10.1155/2015/454279]
  - 47 刘宣, 王炎, 隋华, 殷佩浩, 王一斐, 范忠泽, 李琦. 健脾解毒方通过COX-2-Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路抑制裸鼠人结肠癌血管新生. *中华中医药杂志(原中国医药学报)* 2013; 28: 1276-1280
  - 48 刘曼曼, 余涛, 陈旻, 侯风刚, 余清清, 方媛. 抑癌方对小鼠肠癌移植瘤微血管生成及VEGF、HIF-1 $\alpha$ 表达的影响. *辽宁中医药大学学报* 2011; 13: 73-76
  - 49 Ioannou M, Paraskeva E, Baxevanidou K, Simos G, Papamichali R, Papacharalambous C, Samara M, Koukoulis G. HIF-1 $\alpha$  in colorectal carcinoma: review of the literature. *J BUON* 2015; 20: 680-689 [PMID: 26214618]
  - 50 Qiu YY, Hu SJ, Bao YJ, Liang B, Yan CN, Shi XJ, Yu H, Zou Y, Tang LR, Tang QF, Feng W, Yin PH. Anti-angiogenic and anti-proliferative effects of inhibition of HIF-1 $\alpha$  by p-HIF-1 $\alpha$  RNAi in colorectal cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 7913-7920 [PMID: 26339356]
  - 51 李雷宇, 张俊华, 张银旭, 李伟. 川芎嗪抗大肠癌sw620裸鼠移植瘤血管生成及抑瘤机制的实验研究. *东南大学学报(医学版)* 2010; 29: 519-523
  - 52 王耀烺, 张培彤, 杨栋, 韩海英, 郭秀伟, 祁鑫, 张芸. 不同剂量川芎对PG干细胞样细胞低氧微环境改善的研究. *中国肿瘤* 2016; 25: 547-552
  - 53 毛丹, 雷三林, 马进安, 施利, 张绍钊, 黄建华, 刘新义, 丁登峰, 张英进, 冯磊, 张四方. 健脾解毒方对大肠癌肿瘤血管形成相关基因表达的影响. *中南大学学报(医学版)* 2016; 41: 1297-1304
  - 54 梁慧, 李伟, 曾伟, 尚姣, 谢胜军, 李晓萍. “肠复方”对裸鼠肠癌原位移植瘤缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 及基质金属蛋白酶-2的影响. *江苏中医药* 2016; 48: 75-77
  - 55 马宇霆, 王丹, 王瑞平, 邹玺. 健脾化痰方对缺氧微环境下结肠癌SW480细胞生物学行为的影响. *成都医学院学报* 2015; 10: 265-268
  - 56 Pickup MW, Mouw JK, Weaver VM. The extracellular matrix modulates the hallmarks of cancer. *EMBO Rep* 2014; 15: 1243-1253 [PMID: 25381661 DOI: 10.15252/embr.201439246]
  - 57 Herszényi L, Hritz I, Lakatos G, Varga MZ, Tulassay Z. The behavior of matrix metalloproteinases and their inhibitors in colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2012; 13: 13240-13263 [PMID: 23202950 DOI: 10.3390/ijms131013240]
  - 58 Yang B, Tang F, Zhang B, Zhao Y, Feng J, Rao Z. Matrix metalloproteinase-9 overexpression is closely related to poor prognosis in patients with colon cancer. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 24 [PMID: 24476461 DOI: 10.1186/1477-7819-12-24]
  - 59 杜卫东, 屠巍巍, 孙传. 人参皂苷Rg3对HT-29细胞株MMP-9和TIMP-1表达的影响. *中国中西医结合外科杂志* 2012; 18: 154-157
  - 60 张晓圆, 李荣江, 孙继贤, 孙砚辉, 张苗苗, 伍志学, 张韧, 邝枣园. 人参皂苷Rh2对LoVo细胞迁移和转移能力的影响及机制. *广州中医药大学学报* 2016; 33: 545-551
  - 61 吴汪洋, 王卉, 卢忠心. 黄芩苷对结肠癌细胞迁移与侵袭能力的抑制作用及其机制研究. *现代预防医学* 2016; 43: 708-710
  - 62 郭颖, 郭建华, 符航, 田芝瑜, 罗强, 刘芳, 张林西. 青蒿琥酯对人大肠癌Lovo细胞侵袭影响的初步研究. *中国药理学通报* 2016; 32: 60-63
  - 63 李佳, 王文海, 曾宝珠. 肠益煎对大肠癌化疗患者血清基质金属蛋白酶2、基质金属蛋白酶9及血管内皮生长因子的影响. *中医杂志* 2016; 57: 316-318
  - 64 石晓静, 包益洁, 胡送娇, 梁波, 于卉, 郭晓玲, 邱艳

艳, 殷佩浩, 张雪梅. 健脾补肾方对小鼠肠癌原位移植瘤肺转移及MMP-2蛋白表达的影响. 上海中医药大学学报 2015; 29: 49-52

65 徐磊, 杨静, 吕茜, 韩东. 健脾解毒汤对人大肠癌细胞HT-29基质裂解蛋白-9基因表达及蛋白分泌影响的实验研究. 中国肿瘤外科杂志 2014; 6: 170-173

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》修回稿须知

**本刊讯** 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

#### 1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

#### 2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

#### 3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

