

启膈散治疗食管癌的基础及临床研究进展*

范向荣^{1,2}, 刘永辉¹, 武洪杨¹, 赵行¹, 范焕芳^{3△}

1 河北中医药大学, 河北 石家庄 050091; 2 河北省第八人民医院, 河北 石家庄 050011;

3 河北中医药大学第一附属医院, 河北 石家庄 050013

[摘要] 从基础研究与临床研究两方面, 系统综述启膈散治疗食管癌的研究进展, 并梳理其治疗食管癌的中医理论基础。基础研究表明, 启膈散可通过调控生长因子、细胞周期、细胞凋亡及微小RNA相关通路, 抑制食管癌细胞增殖、侵袭与转移, 同时增强肿瘤细胞对化疗的敏感性, 并调节肿瘤微环境以发挥抗食管癌作用; 临床研究证实, 启膈散对化疗具有减毒增效的作用、能减轻食管癌术后并发症, 可治疗食管癌放疗后的放射性食管炎。以上结果可为临床应用中医药治疗肿瘤和中药抗癌新药的研发提供借鉴。

[关键词] 食管癌; 启膈散; 基础研究; 临床应用; 中医理论; 抗肿瘤机制; 研究进展

[中图分类号] R27 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)11-0097-05

Basic and Clinical Research Progress of *Qige* Powder in the Treatment of Esophageal Cancer

FAN Xiangrong^{1,2}, LIU Yonghui¹, WU Hongyang¹, ZHAO Hang¹, FAN Huanfang^{3△}

1 Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050091, China;

2 The 8th People's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050011, China;

3 First Affiliated Hospital of Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050013, China

Abstract We systematically reviewed the research progress of *Qige* powder in the treatment of esophageal cancer from basic research and clinical study, and collected TCM theoretical foundation for the powder in the treatment of esophageal cancer. Basic research indicated that the powder could restrain the proliferation, invasion and metastasis of esophageal cancer cells through regulating growth factor, cell cycle, cellular apoptosis and microRNA-associated pathways, meanwhile enhance the sensitivity of tumor cells to chemotherapy, and adjust tumor microenvironment so as to exert anti-tumor effects; clinical study confirmed that the powder has the effects of reducing the toxicity and enhancing clinical efficacy of chemotherapy, mitigating the complications after the operation of esophageal cancer, and treating radiation esophagitis after chemotherapy. The results could provide the reference for clinical application of herbs in treating tumors and the development of new anti-cancer drugs.

Keywords esophageal cancer; *Qige* powder; basic research; clinical application; TCM theory; anti-tumor mechanism; research progress

食管癌是最常见的消化道肿瘤之一, 严重威胁人类生命健康^[1]。多数患者确诊时已错失手术治疗机会, 而放化疗存在一定毒副作用, 会影响患者生活质量^[2]。中医药在改善食管癌患者生存质量、延长生存期、增强放化疗疗效并减轻其毒副作用等方面具有独特优势^[3-4]。近年来, 启膈散被广泛应用于食管癌的临床治疗, 取得了一定疗效。同时, 针对启膈散的实验研究也取得了相应进展。笔者现将启膈散治疗食管癌的基础研究及临床应用进展进行综述, 以期对食管癌防治相关研究提供参考。

1 启膈散治疗食管癌的理论基础

食管癌属中医学“噎膈”范畴, 病位在食道, 归胃气所主, 以饮食不下、膈噎不通、食则呕为主要

症状。噎膈病因多为饮食不节、情志不畅、年老体衰及脏腑功能失常, 病机涉及气郁、痰凝、血瘀、津亏、热结、正虚等方面, 最终导致食管狭窄、滞涩, 食不得下而发为噎膈^[5]。《景岳全书·噎膈》载:“噎膈一证, 必以忧愁思虑, 积劳积郁, 或酒色过度, 损伤而成。”《医碥》云:“酒家多噎膈, 饮热酒者尤多, 以热伤津、咽管干涩, 食不得入也。”《金匱翼·膈噎反胃统论》曰:“噎膈之病, 大都年逾五十者, 是津液枯竭者居多。”《医宗必读·反胃噎塞》云:“大抵气血亏损, 复因悲思忧恚, 则脾胃受伤, 血液渐耗, 郁气而生痰, 痰则塞而不通, 气则上而不下, 妨碍道路, 饮食难进, 噎塞所由成也。”清代医家徐灵胎指出:“噎膈之证, 必有瘀血、顽痰、逆气, 阻隔胃气。”朱丹溪在《脉因证治·噎膈》中曰:“因血液俱

耗,胃脘亦槁。”清代医家程国彭在《医学心悟》中论述:“凡噎膈症,不出胃脘干槁四字。”

综上所述,食管癌(噎膈)的病因病机为饮食不节、情志不畅、年老体虚致肝脾肾功能失调,气机阻滞,津液失布,痰、气、瘀阻滞食道,胃气失于通降;且胃为“燥土”,易化燥伤阴,胃中津液枯涸,食道失养而干涩滞涩,终致发病。其关键病机为痰气交阻,治以润燥解郁、化痰降逆,代表方为《医学心悟》中的启膈散,该方被称为治疗噎膈的“开关之剂”。方中丹参、郁金、砂仁开郁降气;沙参、贝母润燥化痰;茯苓渗湿健脾,荷叶醒脾除湿,共促脾胃运化、布散水津;枳头糠和胃降逆。全方共奏润燥解郁、化痰降逆之效。国内中医专家继承中医典籍理论,在启膈散基础上化裁,形成各具特色的治疗食管癌癌前病变及食管癌经验方:刘亚娟^[6]以启膈散化裁治疗食管癌癌前病变,取得良好疗效;王国斌^[7]以启膈散加减合虎七散为基本方治疗 Barrett 食管,临床疗效甚佳;杨倩^[8]发现,启膈散加减可有效缓解食管癌支架置入术后胸骨后疼痛、异物感及呕吐等常见症状,提高患者生活质量;裴正学^[9]教授运用启膈散加减治疗食管癌,患者吞咽困难等症状明显改善。

2 启膈散治疗食管癌的实验研究进展

2.1 抑制癌细胞增殖

正常细胞在生长信号与生长抑制信号的双向调控下维持动态平衡,实现有序生长分化;而肿瘤细胞可通过基因突变解除对生长抑制信号的控制,导致细胞周期进展与细胞生长失调,进而实现无限增殖。因此,抑制肿瘤细胞增殖是抗肿瘤治疗的重要途径之一^[10]。高小玲等^[11]研究发现,启膈散可通过调控 miR-133a/蛋白激酶 B(protein kinase B,Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mechanistic target of rapamycin,mTOR)信号通路,上调 miR-133a 表达,同时抑制 Akt 与 mTOR 的表达,从而抑制食管癌 EC9706 细胞增殖并促进其凋亡。尹素改等^[12]研究表明,启膈散能通过调控信号传导和转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3,STAT3)信号通路,激活半胱天冬氨酸蛋白酶-9(cysteiny l aspartate specific proteinase,Caspase-9),进而介导食管癌 Eca109 细胞凋亡。吴耀松等^[13]构建食管癌细胞裸鼠移植瘤模型,发现启膈散可通过调控 STAT3 信号通路,抑制食管癌细胞裸鼠移植瘤的生长。吕翠田等^[14]研究显示,启膈散能通过非依赖 Fas 相关死亡结构域蛋白(fas associated death domain,FADD)的死亡受体途径,激活胱天蛋白酶 3(caspase-3,

CASP3)介导的信号通路,诱导食管癌细胞凋亡。司富春^[15]研究发现,启膈散可通过抑制细胞 DNA 合成,将细胞阻滞于 G1 期,从而抑制食管癌细胞增殖。贾永森等^[16]研究表明,启膈散能通过调控磷脂酶 C 和总磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase,PI3K)介导的生长信号通路,抑制 EC9706 细胞生长。

2.2 抑制癌细胞侵袭和转移

食管癌的侵袭与转移是多步骤、多阶段的动态过程,主要涉及细胞极性与黏附性改变、细胞外基质降解、血管(淋巴管)生成等环节^[17]。研究发现,启膈散可通过影响食管癌细胞微丝骨架重排,上调间隙连接蛋白 Cx32、Cx26、Cx43 的表达,提高食管癌细胞间的同质黏附力,进而抑制食管癌细胞的迁移与侵袭^[18-20]。另有研究表明,启膈散能通过调节生长停滞特异性蛋白 6(growth arrest-specific protein-6,GAS6)/酪氨酸蛋白激酶受体(Ax1)通路、PI3K/AKT 通路、核因子 κ B(nuclear factor κ B,NF- κ B)通路,降低基质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinase 2,MMP2)与 MMP9 蛋白的活化水平,从而抑制食管癌 ECA109 和 TE1 细胞的侵袭与转移^[21-22]。此外,启膈散还可通过上调食管鳞状细胞癌(ESCC)细胞中钙黏附蛋白 E(E-cadherin)的表达,下调钙黏附蛋白 N(N-cadherin)与 Snail 蛋白的表达,抑制 ESCC 细胞中的上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT)过程,最终减弱 ESCC 细胞的迁移与侵袭能力^[23-24]。崔姗姗等^[25]研究发现,启膈散可抑制 EC9706 细胞条件培养液下人脐静脉内皮细胞株分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)与白细胞介素 6(interleukin 6,IL-6),进而抑制内皮细胞的增殖、迁移与小管形成。薛健雄^[26]建立食管癌细胞 KYSE150 裸鼠肺转移模型,发现启膈散化裁方能够上调食管癌细胞中 E-cadherin、角蛋白 8 及 Cx43 蛋白的表达,同时下调 EMT 相关信号通路中的 Snail 与 WNT2 蛋白表达,提示加味启膈散抑制食管癌肺转移的机制,可能与增强细胞连接蛋白表达、提高细胞连接稳定性及抑制 EMT 有关。

2.3 增强化疗敏感性

化疗耐药是当前食管癌临床治疗中的主要难题之一^[27]。体外研究表明,启膈散可提高食管癌对化疗药物的敏感性。杨联河等^[28]研究发现,启膈散联合顺铂可抑制低氧刺激下食管癌 EC9706 细胞中 miR-21 的表达,同时上调 PDCD4 与 PTEN 的蛋白及基因表达,从而抑制食管癌细胞增殖、诱导其凋亡,并提高食管癌细胞对

顺铂的敏感性。王朋辉^[29]研究表明,启膈散能通过诱导S期细胞周期阻滞、促进细胞凋亡,增强成纤维细胞(human esophagus fibroblasts, HEF)共培养条件下食管癌EC9706细胞对顺铂的敏感性。李亚萍^[30]研究发现,启膈散可提高与人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)共培养条件下食管癌EC9706细胞对顺铂的敏感性,其机制可能与诱导细胞周期阻滞于S期、上调脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FAS)蛋白表达及下调miR-21表达有关。综上,启膈散可通过调控miRNA、细胞周期、细胞凋亡等通路,增强HEF及HUVEC刺激状态下食管癌EC9706细胞对顺铂的敏感性。

2.4 调节肿瘤微环境 李际君等^[31]研究发现,启膈散能刺激小鼠脾细胞增殖,提高小鼠脾细胞分泌IL-2的活性,促进小鼠单核细胞分泌肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α),同时提高自然杀伤(natural killer, NK)细胞对靶细胞的杀伤率,提示启膈散可通过免疫调节发挥抗肿瘤作用。另有研究表明,启膈散能减轻4-硝基喹啉N-氧化物(4-Nitroquinoline N-oxide, 4-NQO)所致的小鼠食管组织病理损害,促进IL-10与淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD19⁺、CD8⁺)的表达,同时升高CD4⁺/CD8⁺比例^[32-33]。吴耀松等^[34]研究发现,启膈散可通过抑制细胞分泌IL-6、IL-12,阻断STAT3信号通路,减弱食管癌细胞上清液对细胞毒T淋巴细胞、树突状细胞成熟的抑制作用。上述研究提示,启膈散可通过调控食管癌肿瘤微环境中炎性细胞因子的表达及免疫细胞功能,发挥抗肿瘤作用。

基于上述实验研究可知,启膈散主要通过以下机制发挥抗食管癌作用:抑制食管癌细胞增殖、诱导其凋亡、干扰细胞周期进程、逆转EMT以降低细胞迁移侵袭能力、增强化疗敏感性、调节肿瘤微环境。此外,研究表明启膈散对食管癌癌前病变也具有一定预防作用。胡蓆宝等^[35]探讨加味启膈散通过抑制细胞增殖治疗Barrett食管的机制,结果显示加味启膈散可通过下调Ki-67蛋白与增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)蛋白的表达,抑制细胞过度增殖,延缓病理损害。范焕芳等^[36-38]研究发现,启膈散加减方能减轻4-NQO对小鼠食管组织的病理损害,下调小鼠食管癌癌前病变组织中N-MYC下游调节基因1(N-MYC down stream regulated gene 1, NDRG-1)、P53蛋白的表达,从而延缓食管癌癌前病变的进展。

3 启膈散治疗食管癌的临床研究进展

3.1 对化疗药物的减毒增效作用 研究发现,以“开郁化痰”为治则的启膈散化裁方联合化疗,可降低痰气交阻型中晚期食管癌患者的血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)与鳞状细胞癌相关抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC)水平,同时缓解患者吞咽困难、胸膈痞满、呃逆暖气等核心症状,并减少化疗所致骨髓抑制(如白细胞减少)、恶心呕吐的发生率^[39-40]。魏世民^[41]研究发现,启膈散联合化疗组食管癌患者的中医证候评分、卡氏功能状态评分(Karnofsky performance status, KPS)及血清肿瘤标志物水平均较治疗前改善,且上述指标的改善效果均优于单纯化疗组;同时,联合治疗组化疗相关不良反应(白细胞减少、转氨酶升高、肌酐清除率异常升高,提示肝肾功能损伤)的发生率低于单纯化疗组。以上研究表明,启膈散联合化疗治疗中晚期食管癌疗效确切:一方面可降低患者血清肿瘤标志物(CEA、SCC)水平,通过抑制肿瘤相关生物学指标辅助遏制食管癌进展;另一方面在改善患者吞咽困难、胸膈痞满等核心症状,提高KPS评分以提高生活质量,减轻化疗毒副作用(如骨髓抑制、肾功能损伤),进而提升患者对化疗的耐受性等方面均具有明确优势。

3.2 改善术后并发症 手术是目前食管癌的重要治疗手段之一,但食管癌根治术后患者5年生存率仅为20%~30%,且术后易出现复发与转移,同时并发的恶心、反流等症状会严重影响患者生存质量^[42]。张玉双等^[43]研究表明,启膈散化裁方可延长食管癌根治术后患者的无进展生存期,提高其生存质量,并降低术后复发转移率。食管支架置入术是针对中晚期食管癌合并恶性狭窄患者的临床常用姑息治疗手段,主要目的在于缓解吞咽困难、改善进食功能,但术后短期内患者常伴有胸骨后异物感、胸痛、烧心、反酸等不适症状,导致生活质量下降^[44-45]。覃晓雾^[46]针对启膈散加减联合支架置入术治疗食管癌合并食管狭窄的临床疗效展开研究:治疗组于支架置入术后第7天开始口服启膈散加减方,对照组仅行单纯食管支架置入术。结果显示,治疗组的治疗总有效率、KPS评分及生存质量改善程度均优于对照组,且术后反流性食管炎、食管再狭窄的发生率低于对照组。另有研究发现,与启膈散功效相近的启膈化痰方联合内镜支架置入术,对食管恶性狭窄患者同样疗效显著,可提高患者生活质量、降低机体炎症水平,抑制肿瘤生长^[47]。此外,胃食管反流是食管支

架置入术后最常见的并发症之一,启膈化痰汤可有效缓解食管癌支架置入术后引发的胃食管反流症状,减轻食管黏膜损伤程度,改善烧心、反酸等不适,其临床疗效优于单纯西药治疗^[48]。总之,启膈散及其化裁方在改善食管癌术后患者临床症状、减少并发症发生、提高生存质量方面具有明确疗效。

3.3 治疗放疗后的放射性食管炎 放射性食管炎是食管癌患者在接受放疗过程中,因放射线损伤食管黏膜而继发的炎症反应,是食管癌放疗后较为常见的急性并发症之一^[49]。从中医理论来看,放射线属“热毒之邪”,热毒易炼液成痰、耗伤气阴,导致胃失和降,临床表现为吞咽困难、食道干涩、胸骨后灼痛等症状^[50]。启膈散具有润燥解郁、化痰降气的功效,与放射性食管炎的病机高度契合,因而可在一定程度上减轻放疗引起的毒副反应。雷秋红^[51]将痰气交阻证食管癌患者随机分为治疗组(启膈散联合放疗)和对照组(单纯放疗),治疗6周后发现,两组患者均出现口干咽燥、大便艰涩症状加重的现象,但治疗组症状加重程度低于对照组;同时,治疗组出现急性放射性食管炎时的放射累积剂量高于单纯放疗组。这一结果提示,启膈散不仅能改善食管癌放疗过程中出现的口干、便秘等副反应,提高患者对放疗的耐受性,还可延迟放射性食管炎的发生时间,降低其早期发病风险。

4 小结

启膈散作为治疗“噎膈”的经典名方,目前已在基础研究与临床应用中展现出良好疗效,其应用场景涵盖食管癌癌前病变的干预,食管癌放疗、术后不良反应的改善等多个方面。基础研究表明,启膈散可通过调控生长因子、细胞周期、细胞凋亡、微小RNA等相关通路,抑制食管癌细胞的增殖、迁移与侵袭,同时增强肿瘤细胞对化疗的敏感性,调节肿瘤微环境,从而发挥抗食管癌作用。尽管目前已有大量关于启膈散治疗食管癌的临床与实验研究,但其具体分子作用机制尚未完全明确。基于网络药理学研究预测,启膈散的有效活性成分可能通过作用于AKT1、TP53、IL-6、CASP3、VEGF-A等核心靶点,调控Janus激酶(Janus kinase, Jak)-STAT、PI3K-AKT、丝裂原活化蛋白激酶、NF- κ B、p53等信号通路,最终实现抗食管癌效应^[52-54]。未来可以此为研究依据,从信号通路调控、肿瘤微环境重塑等角度入手,进一步深入探究启膈散的作用机制,为中药抗肿瘤的基础研究与临床应用提供新的思路与方向。

参考文献

- [1] GHAFOURI FARD S, SHOOREI H, DASHTI S, et al. Expression profile of lncRNAs and miRNAs in esophageal cancer: implications in diagnosis, prognosis, and therapeutic response[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(12): 9269-9290.
- [2] 郭晓彤, 赫捷. 食管癌治疗现状及精准医学时代展望[J]. *中华肿瘤杂志*, 2016, 38(9): 641-645.
- [3] 白杨, 曹珊, 韩倩倩, 等. 中药复方抗食管癌研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(13): 277-282.
- [4] 韩辰燕, 刘晓芯, 董昀, 等. 加味香砂六君子汤对食管癌新辅助放疗患者胃肠道副作用及生活质量的影响[J]. *西部中医药*, 2023, 36(1): 4-7.
- [5] 郑玉玲, 陈玉龙. 中医药治疗食管癌研究述评[J]. *中医肿瘤学杂志*, 2020, 2(3): 1-4.
- [6] 霍炳杰, 徐江红, 邢筱华, 等. 刘亚娟教授治疗食管癌前病变经验[J]. *河北中医*, 2011, 33(4): 488-489.
- [7] 路伟伟. 王国斌教授辨治Barrett食管经验[J]. *中医研究*, 2019, 32(5): 44-46.
- [8] 许亚培, 杨倩, 李博林, 等. 杨倩运用启膈散治疗食管癌支架置入术后并发症经验[J]. *湖南中医杂志*, 2020, 36(10): 13-14.
- [9] 祁元刚, 李彦霞. 裴正学教授治疗食管癌临床经验[J]. *西部中医药*, 2016, 29(4): 46-48.
- [10] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
- [11] 高小玲, 刘陆, 李墨颜, 等. 启膈散对人食管癌EC9706细胞增殖、凋亡及miR-133a/Akt/mTOR信号通路的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 7(22): 1-6.
- [12] 尹素改, 王慧慧, 陈玉龙, 等. 启膈散乙酸乙酯部位抑制食管癌Eca109细胞STAT3信号通路诱导细胞凋亡的研究[J]. *广州中医药大学学报*, 2015, 32(5): 857-860.
- [13] 吴耀松, 高小玲, 金华彬, 等. 启膈散通过STAT3信号通路抑制EC-9706细胞移植瘤的生长[J]. *辽宁中医杂志*, 2018, 45(3): 634-637.
- [14] 吕翠田, 司富春, 陈玉龙. 启膈散、沙参麦冬汤和通幽汤对人食管癌EC9706细胞Caspase-3介导的细胞凋亡信号转导的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 2(7): 1455-1458.
- [15] 司富春. 启膈散、沙参麦冬汤、通幽汤和补气运脾汤对hEGF刺激的人食管癌EC9706细胞生长信号转导的调节[J]. *世界华人消化杂志*, 2010(28): 2956-2965.
- [16] 贾永森, 王媛媛, 司富春. 噎膈证方对人表皮生长因子刺激的食管癌EC9706细胞生长信号转导的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(3): 100-103.
- [17] 李维, 李晨希, 于红刚. 食管癌侵袭与转移过程中相关蛋白研究进展[J]. *疑难病杂志*, 2015, 14(11): 1206-1209.
- [18] SHI H, SHI D, WU Y, et al. Qigesan inhibits migration and invasion of esophageal cancer cells via inducing connexin expression and enhancing gap junction function[J]. *Cancer Lett*, 2016, 380(1): 184-190.
- [19] 史会娟, 高静, 石冬璇, 等. 启膈散对食管癌细胞间同质黏附力的影响[J]. *中国全科医学*, 2016, 19(27): 3317-3321.
- [20] 史会娟, 石冬璇, 李晶. 启膈散对食管癌细胞微丝骨架重排的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37(10): 1237-1241.

- [21] KONG L, WU Z, ZHAO Y, et al. Qigesan reduces the motility of esophageal cancer cells via inhibiting Gas6/Axl and NF- κ B expression[J]. Biosci Rep, 2019, 39(6):20190850.
- [22] 吴忠冰. 基于“甘润濡养”法探讨启膈方在食管癌发生和转移中的作用[D]. 石家庄:河北医科大学, 2021.
- [23] KONG L, LU X, CHEN X, et al. Qigesan inhibits esophageal cancer cell invasion and migration by inhibiting Gas6/Axl-induced epithelial-mesenchymal transition[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(10):9714-9725.
- [24] 张春燕, 王秀敏. 启膈散对食管鳞状细胞癌上皮-间质转化的影响[J]. 实验与检验医学, 2021, 39(5):1106-1109.
- [25] 崔姗姗, 尹素改, 吴耀松, 等. 食管癌EC9706细胞启膈散与六君子汤条件培养基对脐静脉内皮细胞的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(4):1230-1233.
- [26] 薛健雄. 加味启膈散抑制食管癌转移的动物实验研究[D]. 石家庄:河北医科大学, 2018.
- [27] RUSTGI A K, EL-SERAG H B. Esophageal carcinoma[J]. N Engl J Med, 2014, 371(26):2499-2509.
- [28] 杨联河, 赵雪艳, 郭彬, 等. 启膈散与顺铂对食管癌细胞EC9706低氧下生长抑制及其miR-21, PDCD4和PTEN表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(15):134-138.
- [29] 王朋辉. 成纤维细胞与食管癌EC9706细胞共培养条件下行气化痰法对顺铂敏感性的影响[D]. 郑州:河南中医药大学, 2018.
- [30] 李亚萍. 启膈散影响HUVEC共培养条件下EC9706顺铂敏感性机制[D]. 郑州:河南中医药大学, 2017.
- [31] 李际君, 周计春, 张盛君, 等. 中药启膈散免疫调节作用的体外实验研究[J]. 中国医药导报, 2009, 6(18):17-19.
- [32] 吕翠田, 董志斌, 陈玉龙. 启膈散对食管癌小鼠生存质量及免疫调节的影响[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(8):1806-1809.
- [33] 董志斌. 比较观察六君子汤和启膈散对4NQO诱导C57BL/6小鼠食管癌动物模型生存质量及免疫调节的影响[D]. 郑州:河南中医学院, 2015.
- [34] 吴耀松, 任闪闪, 陈玉龙, 等. 启膈散对食管癌EC9706细胞株抑制树突状细胞成熟的影响[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(4):769-772.
- [35] 胡蓆宝, 田晶晶, 梁若冰, 等. 加味启膈散抑制细胞增殖治疗Barrett食管作用机制研究[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2020, 26(3):416-422.
- [36] 范焕芳, 单保恩, 韩长辉. 复方化浊润燥降气方对小鼠食管癌前病变的干预作用[J]. 中国癌症防治杂志, 2015, 7(6):389-393.
- [37] 范焕芳, 黄茂, 单保恩, 等. 小鼠食管癌前病变组织P53表达及化浊润燥降气方的干预作用[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(16):3950-3951.
- [38] 范焕芳, 单保恩, 黄茂, 等. 化浊润燥降气方对食管癌前病变模型小鼠NDRG1蛋白和基因表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(24):6027-6028.
- [39] 杨国武. 启膈散加减联合化疗治疗中晚期食管癌临床观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(3):77-78.
- [40] 周琳. 开郁化痰法联合TP方案治疗中晚期食管癌的临床疗效观察[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2017.
- [41] 魏世民. 启膈散联合TP化疗方案治疗食管鳞癌临床观察[J]. 光明中医, 2019, 34(18):2751-2754.
- [42] 于振涛, 弓磊, 杨月阳, 等. 食管癌外科综合治疗进展[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(1):30-33.
- [43] 张玉双, 高静, 史会娟, 等. 加味启膈散对食管癌根治术后患者复发转移及生存质量的影响[J]. 中国全科医学, 2018, 21(10):1239-1243.
- [44] 吴木军, 张凡. 食道支架置入在食管恶性梗阻的应用价值[J]. 现代消化及介入诊疗, 2016, 21(6):828-830.
- [45] 黄丽静. 晚期食管癌食管支架置入术患者55例并发症分析[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 4(5):158-159.
- [46] 覃晓雾. 启膈散联合食管支架置入术治疗晚期食管癌并食管狭窄的临床研究[D]. 南宁:广西中医药大学, 2017.
- [47] 许亚培, 杨倩. 启膈化痰方联合内镜支架置入术对食管恶性狭窄患者的治疗效果及血清CRP、PCT、TGF- β 1水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 7(4):746-749.
- [48] 许亚培, 杨倩, 杨铸锋, 等. 启膈化痰汤在食管癌支架置入术后食管反流治疗中的应用效果[J]. 中国医药导报, 2020, 17(24):161-164.
- [49] 谢友琴, 王高仁. 放射性食管炎及其治疗相关研究进展[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2018, 25(11):1406-1408.
- [50] 文艳萍, 娄彦妮, 罗静瑶, 等. 中医药治疗放射性食管炎的研究进展[J]. 中国中医急症, 2021, 30(8):1487-1490.
- [51] 雷秋红. 启膈散联合放射治疗II期食管癌痰气交阻证临床观察[D]. 长沙:湖南中医药大学, 2010.
- [52] 郑雪, 王培, 严展鹏, 等. 网络药理学在中药治疗消化系统疾病领域的应用进展[J]. 西部中医药, 2024, 37(2):126-130.
- [53] 刘子提, 司富春, 张漂, 等. 基于网络药理学探讨启膈散治疗食管癌的作用机制[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(6):20-27.
- [54] 李晓玲, 吴玉泓, 梁永林, 等. 中医药靶向调控IL-6/JAK/STAT3通路的抗消化系统肿瘤研究进展[J]. 西部中医药, 2024, 37(6):98-102.

收稿日期:2025-01-18

*基金项目:河北省自然科学基金(H2021423030)。

作者简介:范向荣(1996—),女,硕士学位,主治医师。研究方向:消化系统肿瘤的临床诊治。

△通讯作者:范焕芳(1970—),女,博士学位,博士研究生导师,教授,主任医师。研究方向:内科肿瘤的临床诊治及临床和教学研究。Email:fhf701024@163.com。