

综 述

中医药对肿瘤阻断作用的研究进展

吴万垠¹ 于尔辛²**主题词** 肿瘤/中医药疗法 癌前状态/中医药疗法

恶性肿瘤是由多种致癌因素经过多阶段所导致的恶性病变。在癌肿的发生与进展过程中,若施加某些有效干预因子,可望阻断肿瘤的发生与发展^[1]。目前,对肿瘤发生过程的两个研究热点是对癌前病变和肿瘤发生进展过程的阻断。前者强调对致癌病因的去除及化学预防,而后者则侧重于对癌肿的侵袭与转移恶性表型的阻止。中医药研究者在此方面已做的工作大体可归纳为以下几方面。

1 中医药对致癌因素启动及癌前病变的阻断作用

1.1 实验研究方面

1.1.1 单味中药的研究:成永培等^[2]用 Ames 试验平板掺入法对 75 种中药进行了抗突变检测发现,椿根皮、石菖蒲、大黄等具有相当强的抗突变作用。甘草有抗移码型和置换型基因突变作用,而椿根皮、大黄、地鳖虫等有抗移码型突变力,石菖蒲等则有抗置换型基因突变作用。邱佳信等^[3]曾应用 V79 细胞对健脾、补肾、软坚、清热解毒类等百余味中药的反突变作用研究发现,炒白术、肉苁蓉等 20 味中药有明显的反突变作用。曹群立等^[4]发现中药具有抗诱变作用。王辉云等^[5]应用黄曲霉毒素 B₁(AFB₁)或二乙基亚硝胺(DEN)诱发大鼠肝癌前病变证实,甘草甜素、绞股兰总甙及当归等中药能显著阻断大鼠肝癌前病变,其中某些尚具有时间一效应关系。用单味中药阻断癌前病变的优点是能在较短时间内了解较多中药的抗癌疗效。

1.1.2 复方中药的研究:邱佳信等^[3]用 V79 细胞,不但找到了具反突变作用的方剂四君子汤等,而且显示了中药配伍理论的指导作用。若其中少甘草,该方的反突变作用则明显低于完整方剂。在以 DEN 致大鼠肝癌的阻断研究中,邱氏等发现随着诱癌时间的延长,对照组发生相应的酶学变化,中药组动物的肝酶活性变化在第 7 个月与对照组存在着明显差异($P<0.05$)。对

照组大鼠肝脏在致癌 7 月时所呈现的结构紊乱、假小叶形成、脂变、水样变、纤维间隔再生、炎性浸润均较中药组严重得多。屠华成等^[6]在大鼠肝癌前病变阻断实验中揭示,健脾理气、活血化瘀、清热解毒三类中药均有阻断肝癌前病变的作用,而以前者为优,对促癌阶段亦有阻断作用。姚伟强等^[7]在此基础上对诱癌过程中出现的 N-ras、H-ras 的过量表达进行研究发现,健脾理气中药能使 N-ras 表达接近正常。这提示中药能于基因水平逆转大鼠肝癌前病变的发生。

史天良等^[8]在以中药人参、白术、黄芪等组成的中药制剂生物反应调节剂(BRM-102)诱变和抗诱变研究中发现,BRM-102 对诱变剂诱发正常人淋巴细胞微核率有明显的抑制作用。最近,作者^[9]应用小鼠对健脾理气方阻抑癌前病变的机理进行了研究。结果健脾理气方能降低小鼠肝脏中 AFB₁-DNA 的含量,对化学致癌物有反启动作用。

1.2 临床研究方面

早年许凯黎等曾以健脾理气类中药对肝癌高危人群进行预防性研究,该方能显著降低该组人群的肝癌发生率。最近,日本学者 Oka 等^[10]对具肝癌前病变的肝硬化人群,用小柴胡汤(TJ-9)进行前瞻性随机非盲法对照研究,结果肝癌的 5 年累积发生率较对照组为低。张金生等^[11]用由黄药子、拳参、北豆根、夏枯草、败酱草、白鲜皮组成的“抗癌乙片”治疗食管癌前病变的患者,结果 3 年、5 年食管癌的发生率分别降低了 62.1% 和 55.2%。邱佳信等^[3]将胃不典型增生的患者随机分为中药组与西药组,结果中药组不典型增生消失者占 82.6%,减轻者为 8.7%,无变化者为 8.7%,加重者为 0;西药组分别为 18.2%,0.72.7% 和 9.1%。两组有显著差异。另有研究^[12-14]亦得出了类似的结果,如防变灵、活血化瘀方、化生平、人参香茶片等均有不同程度的阻断胃癌前病变的功效。

上述研究提示,中医药对某些癌前病变具阻断或延缓恶变作用。在实际应用中,癌的发生往往是一个涉及多因素、多步骤的过程,这给药物的干预阻断带来了一定的困难。选择应用有效的癌阻断剂的原则是以低毒、价廉且易于被患者接受为特征,这些正是中医药的优势所在。

1 广州中医药大学第二附属医院肿瘤科,广东省广州市大德路 111 号(510120)

2 上海医科大学肿瘤医院

收稿日期:1997-09-09;修回日期:1998-01-04

2 中医药对致癌物促进肿瘤发生的阻断作用

中医药在该领域的研究主要集中于实验研究方面。如前节的健脾理气类中药对以 DEN 为诱癌剂、苯巴比妥为促癌剂的诱肝癌阻断作用,章勤荣等^[15]在用乙烯雌酚促进 DEN 诱发肝脏肿瘤的实验中,以健脾理气、活血化瘀和清热解毒 3 类中药处理大鼠,结果健脾理气类中药可阻断脾虚型肝肿瘤的发生。邱佳信等^[3]在对以 Lithocholalic acid 作为促进子的“代谢合作”的实验中,通过对多种单味中药及复方的反复测试,筛选出了芙蓉花、淫羊藿等具有明确反促进作用的 15 味中药及太四君子汤等方剂。最近,我们用 HBV 转基因小鼠对 HBV 与 AFB₁ 协同致肝癌的机理进行了探讨^[9]。基于 HBV 与 AFB₁ 有协同致肝癌作用,HBV 引发机体免疫反应致肝损伤为肝癌的启动过程,AFB₁ 为一前致癌物,进入机体后被激活为终致癌物(AFB₁-8,9-环氧化物)。后者在正常肝脏内多能被肝内 II 相酶系统解毒,所导致 DNA 损伤亦易为机体修复,但在 HBV 转基因小鼠体内,肝脏的病变更导致 II 相酶解毒功能减弱,结果体内形成过多的 AFB₁-DNA 加合物。而健脾理气方则显示了具有阻断 AFB₁ 对 HBV 致肝损伤的促癌潜能。

3 中医药对肿瘤生物学特征的逆转作用

3.1 中医药对肿瘤细胞增殖的阻断作用

姚伟强等^[16]采用流式细胞仪(FCM)研究健脾理气合剂对裸鼠人体肝癌细胞动力学的影响,发现中医药可能逆转肿瘤细胞失控增殖状态。1994 年,日本学者 Yano 等^[17]发现,小柴胡汤能显著抑制人肝癌细胞与胆管癌细胞的增殖。通过对癌细胞的形态学、DNA 及细胞周期特征研究推论出,其逆转细胞增殖的两种可能模式:(1)早期通过诱导肿瘤细胞凋亡(Apoptosis),在经中药处理的死亡细胞中,可见特征性的凋亡小体;对培养的肿瘤细胞 DNA 凝胶电泳,可见典型的梯性 DNA 片段。(2)后期以引发 G₀/G₁ 比例上升为特征。

最近,国内杨骅等^[18]发现,榄香烯能明显抑制 HL-60 和 K562 白血病细胞增殖。阻滞肿瘤细胞从 S 期进入 G₂M 期并诱发凋亡是其抗肿瘤作用的主要机制。钱军等^[19]发现,人肺癌细胞经榄香烯乳作用后生长受到抑制,72 小时后 G₀/G₁ 期细胞比例上升,S 期比例下降。光镜、电镜下观察癌细胞增殖减慢,缩小变圆、微绒毛减少、核浆比例下降、异染色质增多。景永奎等^[20,21]发现葛根提取物中大豆甾元对白血病细胞及小鼠 B16 黑色素瘤细胞有分化诱导作用。徐建国等^[22]发现巴豆煎液能诱导人早幼粒白血病细胞向正常方向分化。

许玲等^[23]发现益肺抗癌饮能显著降低肿瘤细胞的

S 期比例,使异常表达的 C-myc, P53 蛋白分别转为弱阳性和阴性。韩民权等^[24]发现,绞股兰、北沙参、人参、石见穿能显著降低 S+G₂/M 比率,显示了对肿瘤细胞增殖具阻断作用。这些研究结果为中药用于诱导肿瘤细胞分化、逆转恶性表型提供了有力的证据。

3.2 中医药对肿瘤转移的阻断作用

郭勇等^[25]发现,肠瘤平(含党参、白术等)能显著抑制荷瘤小鼠的自发转移。邱佳信等^[3]发现白术有抑制 Lewis 瘤肺转移的作用。邱氏用 SPF 级 BALB/C 裸小鼠作模型,在脾包膜下接种 SGC-7901 人胃癌细胞(腹水型)后 30 天处死,对照组肝转移率为 83.33%,中药组为 16.67% ($P < 0.05$)。在临床方面,邱氏将病理类型、侵犯层次、区域性淋巴结转移等构成比例基本一致的胃癌根治术后的病人随机分成两组,分别服用健脾理气为主中药和应用化疗。1 年后,对照组 25.87% 的患者发生转移,而中药组仅 3.33%。2 年后,中药组为 4.76%,对照组为 36.84%。

恶性肿瘤临床表现为肿块、疼痛、出血及舌质紫暗等症状,这为中医学应用活血化瘀类中药治疗癌肿提供了直观依据。现代医学研究发现,处于高粘状态的恶性肿瘤患者占 80% 以上,手术、放化疗等治疗会加重血液高粘状态,不但易加速癌肿侵袭、形成血栓,且容易导致肿瘤远道转移或复发,而活血化瘀类中药则能降低异常的血粘度。实验研究发现川芎、延胡、牛膝、丹参、桃仁等活血化瘀类中药对血液高粘状态有很好的改善作用,不利于癌栓的形成。结果肿瘤转移与复发的机会明显减少。早年于尔辛等指出,在肝癌的治疗中,活血化瘀类中药易导致肝癌破裂、增加了癌肿转移的机会。该类中药在用于控制肿瘤的转移方面存在疑问,至少在用于治疗有出血倾向的肿瘤时,活血化瘀类中药应谨慎使用。

4 中医药对肿瘤阻断的研究趋势

对肿瘤阻断的研究近 20 年来开展的较多。中医药在该领域的研究虽已取得了一定的成果,但仍需进一步应用现代肿瘤学的研究手段并结合中医理论进行深入的研究。在致癌启动与阻断方面,由于肿瘤的致病因素多样化、发病过程的漫长性,单希望以中医药来长期阻断肿瘤的发生有一定的困难,但中医药对于一些已明确的癌前病变仍可达到防与治的双重目的。中医药用于逆转肿瘤的恶性表型将成为未来的研究热点,探索能影响细胞增殖与分化的中医药无疑将具有重要的价值。中医药诱导肿瘤细胞正常分化是否能使肿瘤细胞发生凋亡尚需进一步研究证实。在中医药阻断肿瘤细胞增殖的研究方面,除了对细胞形态的研究外,开展对其功能的研究更为重要。通过测定中医药对肿瘤细胞增殖细胞核抗原(PCNA)及多药耐药基因的表达,开

展中医药对肿瘤发生过程中癌基因/抑癌基因的作用的研究,并结合中医学阴阳、正邪理论,可望进一步探索中医药对肿瘤发生的阻断作用。在中医药阻断肿瘤侵袭、转移方面,需寻找低毒、适合长期服用的制剂。活血化癥类中药对肿瘤转移的实际影响尚需进一步澄清。在将中医基础理论与现代肿瘤学相结合研究的同时,开展对单味药及有效成分的研究无疑亦很有必要。

5 参考文献

- 1 汤钊猷主编. 现代肿瘤学. 上海:上海医科大学出版社, 1993: 158.
- 2 陈永培, 郑鸣金, 黄锦燕, 等. 临床常用抗肿瘤中草药的抗突变初步研究. 中国中药杂志, 1992, 17(7): 431.
- 3 王冠庭主编. 实用消化系统肿瘤学. 上海:上海科学技术出版社, 1995: 87.
- 4 曹群立, 王慧敏, 俞顺章, 等. 几种中药抗诱变作用的研究. 癌变. 畸变. 突变, 1990, 2(2): 24.
- 5 王辉云, 严瑞琪, 李俊丽, 等. 计量分析甘草甜素和绞股蓝总甙对大鼠肝癌前病变的影响. 中山医科大学学报, 1994, 15(1): 37.
- 6 屠华成, 高林瑞, 孔令琪, 等. 健脾理气中药对大鼠肝癌前病变阻断作用的实验研究. 肿瘤, 1989, 9(1): 31.
- 7 姚伟强, 屠华成, 林鑫华, 等. 健脾理气中药对二乙基亚硝胺诱发的肝癌前病变的影响. 中华医学杂志, 1989, 69(3): 134.
- 8 史天良, 刘维兰, 郑启英, 等. 生物反应调节剂(BRM-10)冲剂诱变和抗诱变作用的研究. 肿瘤研究与临床, 1996, 8(3): 159.
- 9 吴万垠, 励雁峰, 宋明志, 等. 健脾理气方对人乙型肝炎病毒转基因小鼠不同时相血清黄曲霉毒素-白蛋白加合物水平的影响. 中西医结合肝病杂志, 1996, 6(2): 17.
- 10 Oka H, Yamamoto S, Kuroki T, et al. Prospective study of chemoprevention of hepatocellular carcinoma with Sho-saiko-to(TJ-9). Cancer, 1995, 76(5): 743.
- 11 张金生, 林培中, 戎振鹏, 等. 抗癌乙片对食管癌前病变的阻断性治疗. 中医杂志, 1990, 31(10): 23.
- 12 田养年. 防变灵治疗胃癌前病变 120 例观察. 实用中西医结合杂志, 1995, 8(3): 153.
- 13 张继玫. 活血化癥治疗胃癌前期病变 90 例疗效分析. 中国中西医结合杂志, 1992, 12(8): 492.
- 14 于祥艺. 化生平逆转胃癌前状态的临床研究. 中国中西医结合杂志, 1993, 13(3): 147.
- 15 章勤荣, 于尔辛, 沈铭昌, 等. 健脾理气中药对乙烯雌酚促发大鼠肝肿瘤的影响. 上海中医药杂志, 1990, 4: 33.
- 16 姚伟强, 于尔辛, 曹世龙, 等. 健脾理气剂对裸鼠人体肝癌细胞动力学的影响. 中西医结合杂志, (基础理论研究特辑). 1989, 61.
- 17 Yano H, Mizoguchi A, Fukuda K, et al. The herbal medicine Sho-saiko-to inhibits proliferation of cancer cell lines by inducing apoptosis and arrest at the G₀/G₁ phase. Cancer Res, 1994, 54(2): 448.
- 18 杨骅, 王仙平, 郁琳琳, 等. 槐香烯抗癌作用与诱发肿瘤细胞凋亡. 中华肿瘤杂志, 1996, 18(3): 169, 8.
- 19 钱军, 秦叔逵, 杨爱珍, 等. 槐香烯逆转人肺癌细胞的实验研究. 肿瘤防治研究, 1996, 23(5): 299.
- 20 景永奎, 韩锐. 大豆甙元对小鼠 B16 黑色素瘤细胞的分化诱导作用. 中国药理学与毒理学杂志, 1992, 6(4): 278.
- 21 景永奎, 韩锐. 大豆甙元(S86019)与乳香有效成分 BC-4 或阿糖胞苷对 HL-60 细胞分化的联合诱导. 药学报, 1993, 28(1): 11.
- 22 徐建国, 马俊英, 杨贵生, 等. 巴豆煎液对人早幼粒细胞的白血病细胞的诱导分化研究. 中华血液学杂志, 1990, 11(10): 538.
- 23 许玲, 刘嘉湘. 益肺抗癌饮抑制肺癌细胞增殖的实验研究. 中国中西医结合杂志, 1996, 16(8): 486.
- 24 韩民权, 刘嘉湘, 高虹, 等. 24 味中药对人肺腺癌细胞核酸和蛋白质及细胞周期的影响观察. 中国中西医结合杂志, 1996, 15(3): 147.
- 25 郭勇, 庞德翔. 肠瘤平治疗大肠癌的临床与实验研究. 中医杂志, 1993, 34(8): 481.

中国中医研究院针刀医学培训中心

长年举办面授、函授培训班

传授针刀医学理论和几十种疑难病治疗技术

●讲出新东西 教会真本事●

针刀医学是在小针刀疗法基础上创立的中西医结合的新医学,它将中西医两种基本理论融为一体,初步形成了较完整的新理论体系。这一理论和疗法已为 20 年来的医疗实践和上百万病例所验证,并走向统一规范化的普及推广阶段。

针刀疗法对以下各病症有特效:各种慢性软组织损伤疾病(颈、肩、腰、腿痛);股骨头无菌性坏死;各种类型的颈、腰椎病及腰椎间盘突出(如坐骨神经痛及椎管狭窄、腰椎间盘突出造成的下肢瘫痪);各种类型的关节损伤及非感染性炎症改变所致疾病;各种骨质增生所致疾病;各种原因所致肢体关节畸形(如驼背、脊柱侧弯、小儿“O”形腿、马蹄足、足内外翻等)以及许多内科疑难病(如心、肺、肝、胆等脏器方面的疾病)。治疗无需手术,安全无并发症,后遗症,疗程短,大多数疾病一两次即可(见 1996 年 6 月 10 日、6 月 17 日《人民日报》海外版及 1997 年 10 月 11 日《健康报》头版)。

为满足广大医务工作者学习针刀医学的殷切愿望,1994 年 3 月经国家中医药管理局批准,在北京成立了以针刀为特色的中国中医研究院长城医院、中国中医研究院针刀医学研究所和中国中医研究院针刀医学培训中心,作为全国针刀医学的医疗、教学、科研基地,长年举办面授培训班和函授培训班,面向国内外招生。教学和见习相结合,通过培训使学员基本掌握针刀医学理论和 30 多种多发病、常见病和疑难病的治疗技术,达到独立操作临床应用水平,考试合格发给结业证书。凡有志于针刀医学的海内外医务工作者均可报名,交报名费 10 元(注明面授或函授),附个人简历(注明学历和技术职称)。经审查合格,即发入学通知书。

声明:请广大医务工作者注意,除本中心外,任何单位和个人都不具备此项技术的培训资格和水平,如发生医疗事故,我中心概不负责。

地址:北京昌平政府街 15 号,邮编:102200,中国中医研究院针刀医学培训中心,联系人:董昌武,电话:(010)69742691,传真:69741595。(广告编号:9805-18)