

思路与方法

21 世纪中西医结合肿瘤研究前瞻

郝仁存* 王笑民*

主题词 肿瘤/中西医结合疗法

中西医结合肿瘤研究已经历了 40 多年的艰苦历程,回顾历史,展望未来,在新的世纪中,随着现代医学对肿瘤发生、发展的机理以及治疗方法的进一步深入研究,中西医结合肿瘤诊疗领域将面临前所未有的机遇与挑战。

1 中西医结合治疗肿瘤的历史和研究成果

20 世纪 50~60 年代,中西医结合肿瘤的研究处于起步的阶段,我国第一代西医脱产学习中医的中西医结合工作者起到了重要的开创性的作用,他们对中医治癌的古代理论、古代秘方、民间验方进行了系统整理和研究,提出了中医及中西医结合肿瘤治疗的基本方法及思路,为以后的研究奠定了基础。70 年代,中西医结合研究开展得不够广泛,进展不大,所刊登的文献以民间单方、验方、个案报道为主,其真正意义上的科学性、真实性及实用性不是太强,对临床的指导意义不大。进入 80 年代以来,中西医结合治疗肿瘤的研究甚为活跃,大量的论文总结了中医药疗法对西医疗法(手术、放疗、化疗)毒副反应的防治作用。另外,应用中医药方法与现代医学方法相结合提高肿瘤的近期及远期疗效的研究也逐步开展,国家科委还委托国家中医药管理局有关部门组织了有关对肿瘤化疗减毒增效的“七五”及“八五”攻关课题,“九五”攻关课题进一步将研究领域拓宽至中医药抗术后肿瘤复发及转移方面。中西医结合肿瘤治疗研究取得了一定的成绩,主要的研究成果如下。

1.1 中药可以防治肿瘤放化疗的毒副反应:在有效的肿瘤化疗止吐剂及集落刺激因子问世以前,放化疗引起的呕吐及血象下降一直是实施有效放化疗剂量强度的重大障碍,中医药在一定程度上减轻了这方面的副作用。临床观察证实,补气养血、滋补肝肾中药可以调整机体的内环境,实验研究发现某些具有扶正培本作用的中药能促进机体造血系统的功能、保护细胞免疫功能。

1.2 中药与西医疗法有协同作用:中药与手术、放疗、

化疗相结合有提高肿瘤治疗的近期及远期疗效的作用。有关中西医结合提高胃癌、肺癌、肝癌、大肠癌等肿瘤疗效的报告十分丰富。近年来的实验研究不仅证实了临床观察的结果,而且发现某些中药可通过逆转肿瘤细胞的多抗耐药性而提高化疗的疗效。临床及实验研究均证实中药可提高机体免疫功能、改善患者的血液流变学指标。中医通过辨证施治可在一定程度上改善患者的症状。中药对某些实验肿瘤有一定的抑制作用,但抑瘤效应往往不是非常明显。

1.3 肿瘤病人的舌诊及证型研究丰富了肿瘤的中西医结合诊断的手段:肿瘤病人的脾虚证以及气虚血瘀证的研究获得进展,特别是放化疗后中医证型特点以及证的实质的研究,为中西医结合肿瘤治疗方案的确立提供了依据。

2 存在的问题

既往集中相当大的精力去研究中医药对现代肿瘤疗法所产生的毒副反应的防治作用,但未能彻底解决问题,随着有效止吐药物、集落刺激因子等新的西药制剂的开发,肿瘤放化疗中主要的副反应——血象下降、消化道反应基本得到解决,因此,肿瘤中西医结合的研究领域一下子缩小了许多。目前,专家将研究的重点放在中药对化疗、放疗、手术等现代疗法的增敏之上。如何找到新的中西医结合肿瘤治疗的交叉点?如何发挥中医治疗的整体优势?如何摆正中医药疗法在肿瘤综合治疗中的位置?如何确定中西医结合肿瘤治疗的具有中医特色的研究方法?值得我们进行审慎的思索。中医药与西医疗法相结合在一定程度上提高了疗效,但是,我们应注意以下几个问题。

2.1 病例数较少:复习有关中医药治疗肿瘤疗效的临床随机对照研究文献,临床观察病例为,肺癌 28~304 例、胃癌 60~320 例、食管癌 60~260 例、肝癌 20~228 例、大肠癌 31~80 例、鼻咽癌 110~279 例、乳腺癌 50~210 例,上述研究均由一个单位单独完成,无协作研究资料。

2.2 评价疗效的概念不明确:长期以来,中医文献及研究常在评价疗效时引用不同的疗效评定标准,使得结果难以比较;中西医结合研究对实体瘤大多应用西医引用的国际标准,虽与国际接轨,但却把中医药疗效

* 北京中医医院肿瘤科,北京市东城区美术馆后街 23 号

(100010)

收稿日期:2000-06-12

与化疗等同看待,未能反映中医药的特色。有的研究除观察肿瘤大小外,还计算病人的生存期,对生存期的问题,许多研究报告中出现“治疗后生存期”的说法,但是并没有说明患者仅是住院治疗还是包括长期的门诊随访,患者接受治疗的时间究竟有多长。

2.3 治疗方法及手段混杂:接受中西医结合治疗的病人由于其他治疗方法的介入产生的“混杂”如何处理,如何排除研究过程中其他因素的作用,是中西医结合肿瘤临床研究的一大难题。

2.4 疗效机理:许多中药制剂对机体的作用是多方面、多途径的,随着现代研究方法及手段的进步,单味中药可能在实验研究中被证明具有多种药理作用,有些作用甚至是相对、相反的,因此,对中药抗肿瘤疗效机理的阐述应持慎重态度。例如,中药对血液流变学指标的改善与疗效的提高究竟存在何种关系,有待进一步说明。因为血液流变学的改善既可对循环中瘤细胞的着床起抑制作用——有利于抗肿瘤治疗,又可以促进原发肿瘤部位瘤细胞的脱落——不利于抗肿瘤治疗。中药提高免疫功能,但免疫功能提高的真正含义以及免疫功能提高与抗肿瘤疗效的关系是什么,均尚须进一步阐明。

2.5 生存质量的评定:对生存质量提高的研究大多停留在肿瘤病人症状的改善方面,但是,症状的改善只能代表生活质量改善的一个方面。事实上,目前有现成的评价肿瘤患者生存质量的标准(包括国内、国际),生存质量包括食欲、睡眠、体力、精神状况等多个方面,如果没有严格按照公认的评价标准指导科研,那么所取得的结果是不全面的。

2.6 研究的科学性:长期以来,中西医结合治疗肿瘤的临床研究报告很难在国际权威性杂志上看到,其原因是科学性不强。如果我们有大规模的随机临床协作的研究资料,那么,任何杂志都不会拒绝刊登研究所获得的结果。

3 21 世纪中西医结合研究的发展方向

在总结前 40 多年中西医结合肿瘤防治经验的基础上,结合现代肿瘤研究的成果及发展趋势,我们认为,新的世纪中,中西医结合治疗肿瘤大有可为。

3.1 大样本研究确认中医药治疗肿瘤的确切疗效:过去中医药治疗肿瘤研究所取得的临床研究结果是建立在观察病例较少的基础之上的,因此,不能轻易地对中医治疗肿瘤的疗效下结论,还须进一步在扩大观察病例的基础上进行验证、确认。以确立肿瘤中西医结合临床治疗方案、提高临床疗效为课题目标,以随机、开放、多中心、大规模协作为课题特征,组织有多年中西医结

合肿瘤治疗研究经验的科研单位进行协作研究,大规模、大样本的观察是阐明临床疗效、排除评价疗效过程中“混杂”的最佳途径。

3.2 肿瘤的证型特点需要深入的研究:研究证型特点的前提为严格公认的证的标准,只有在严格的诊断标准下得出的研究结论才有科学性、可比性及临床应用的可行性。这方面,希望中国中西医结合学会肿瘤专业委员会组织讨论,明确标准。

3.3 抗肿瘤机理的研究:中医药抗肿瘤的机理研究应建立在疗效已经确认的基础之上,否则,应用任何新方法、新指标所得的实验研究结论均无大的实际意义。

癌基因、抗癌基因在肿瘤发生发展中所起的作用得到了广泛的研究,初步显示癌基因的过度表达及抑癌基因的缺陷与肿瘤的发生发展相关。从基因—蛋白质—生理功能—人体症状的相关性角度分析,某些特定基因的调控失常,会产生特定的蛋白质调控失常,随之而来的人体生理功能失调带来的一系列症状也是相对固定的,而那些相对固定的症状群体可以用中医证的概念进行分析。因此,我们有可能将肿瘤病人的证型规律、证的机理的研究提高到分子水平;另外,中医认为“治病必求于本”,而现代医学认为癌之“本”为基因调控的失常。因而,中医药治疗肿瘤的疗效机理必定与基因、蛋白质水平的改变有着密切的联系,反过来,以这一理论为指导,我们对中药进行分子水平的筛选,当发现某一中药成分能够改变与肿瘤发生发展相关的基因的表达时,我们就有足够的信心进行进一步的动物实验及最终的临床疗效研究。

3.4 中医药对肿瘤患者生存质量的影响:应用中医药提高肿瘤病人的生活质量,是发挥中医药肿瘤治疗优势的主要方向,也符合国际抗肿瘤治疗研究的趋势。应该用严格的、公认的有关生活质量的量化标准,通过大量的病例观察来证实中医药的临床疗效,所取得的研究资料将为中医药治疗肿瘤疗效的客观评价提供科学依据。

3.5 中医药综合治疗(针灸、气功、食疗)的疗效评价:此类课题难度较大,但很有意义。现在,许多癌症病人都自发练习气功,尤其是郭林气功,部分病人对气功的疗效深信不疑。但是,自郭林气功问世 20 年来,一直没有一个对其疗效的客观的科学评价,按“适者生存”的原则,该疗法之所以能长期存在,必有其合理性。因此,设计相关的课题以客观评价疗效具有深刻的意义。

3.6 有效抗肿瘤中药制剂的研究与开发:如何在临床观察有效的基础上改进剂型,进一步提高中医药制剂的抗肿瘤疗效,这是一个令中医、中西医结合肿瘤研究

工作者思考的问题。停留在汤剂、丸剂、散剂基础之上的传统用药方法往往存在重复性差、疗效低的问题,一方、一药之所以能取得疗效,肯定有一个或几个起主要作用的有效成分,用科学的方法确定有效成分、研究药物在体内的分布及代谢规律、明确其有效剂量及化学性质,这对中药抗肿瘤疗效的提高有着重要的意义。既往认为,只有复方的研究才具有中医的特色,一旦研究中药单体就脱离了中医的范畴。笔者认为,这种思考方法存在片面性,我们以中医治疗肿瘤的临床疗效为前提,以提高中医药抗肿瘤疗效为目的,这样的研究同样应当引起足够的重视。靛玉红、联苯双酯、青蒿素、黄连素等中药有效成分的提取与应用,既提高了疗效又避免了用药过程中药材的浪费,这样的研究思路值得肿瘤中西医结合研究工作者借鉴。

3.7 重视患者内环境的调节,通过综合治疗达到内环境的平衡:肿瘤病人大致可分为两类,一类是通过综合治疗有望获得治愈的病人,另一类则是目前的医疗水平所难以治愈的病人。对前者我们可能采取更加积极的治疗手段力求在短期内获得满意的清除体内肿瘤细胞的临床疗效;而对于后者则在减轻症状的基础上尽量延长生命。但是,无论治疗目的如何,我们均面临着对病人正邪力量对比的分析以及对扶正与祛邪侧重的取舍问题。中医治病强调整体观念,重视对患者的生理功能的宏观调节,在辨证的基础上因人而异制定中医治疗法则,运用中医药的目的是改善机体的内环境,使之朝着不利于肿瘤复发、转移的方向转化。肿瘤在某一特定的发展时期的中医证型可能有一定的特点,这些证型反映了机体内部阴阳气血失调的状态及程度,如近年我们对中晚期病人的证型进行了较为深入的研究,发现癌症气虚血瘀证是导致肿瘤复发、转移

的重要的中医病理。也就是说,癌症患者的气虚血瘀状态是一种有利于肿瘤复发、转移的体内环境。因此,消除这种内环境,有可能抑制肿瘤的复发及转移。以此为研究的切入点,进行了益气活血法抗肿瘤的研究,发现益气活血法不仅能在宏观上改善患者的气虚血瘀症状,而且能在微观上改善与肿瘤复发转移密切相关的血液高凝状态及免疫抑制状态。癌症患者的中医证型往往反映了机体内环境失调的性质、部位及程度,准确的辨证、药物的合理选择是治疗成功的关键。目前,现代医学起主导作用的治疗肿瘤的方法(手术、放疗、化疗)的着眼点主要是对局部的癌细胞的杀灭,在取得疗效的同时对正常的机体组织也带来一定的损伤,即在客观上引起内环境的失调。对于这种由于治疗所引起的内环境失衡,应用中西医结合综合治疗来取长补短,发挥中医整体调节的优势与西医局部抗癌的特长,在尽可能维持机体阴阳平衡的前提下进行抗肿瘤治疗,可以获得好的疗效。许多清热解毒、以毒攻毒、化痰散结中药均被证明有一定的抗肿瘤药理作用,但完全寄希望于中药口服杀灭癌细胞的可能性较小,临床上也证明完全以攻伐药物组成的中药方剂往往很难获得满意的抗肿瘤疗效。相反,以扶正、调理为原则的中药方剂却常有令人满意的疗效。说明合理应用中药对失衡的内环境进行调节,使机体内环境朝不利于肿瘤发展的方向发展,应该成为中医治疗癌症的立足点。总之,在肿瘤的具体治疗过程中,辨病与辨证、攻邪与扶正、局部与整体、治本与治标之间的相互关系的正确处理是治疗成功与否的关键。这里便牵涉到一个平衡的问题,只有在治疗过程中真正掌握了平衡的原则,才有可能对患者失调的阴阳平衡进行有效的调节,从而取得良好的疗效。

(上接 40 页)

推测,由于患儿胃肠运动受到抑制,反射性地引起了 NPY 分泌的降低,使 NPY 在脑组织中以较低浓度存在,从而导致食欲中枢功能紊乱,降低了对摄食的刺激,进一步加剧了患儿食欲减退,甚至产生了食欲消失或厌恶进食的症状。在研究中我们还发现,厌食症患儿胃电节律异常率较正常对照组明显增高,脾胃气虚型以胃动过缓最为突出,而肝胃不和型以胃动过速较为明显,脾胃不和型、脾胃阴虚型则以胃节律紊乱为主。可见,胃肠运动的改变可能是其胃肠道主要的病理生理学改变之一。

本组研究资料表明,NT 增高及 NPY 降低与脾胃气虚型厌食症的发生、发展存在着相关性,可能是其发

病的物质基础。胃肠激素的变化及其相互之间的调节作用,可能是影响厌食症患儿食欲中枢调控摄食行为及胃电节律改变的病理基础。胃肠激素及胃电图的变化可能是厌食症分型的客观指标之一,可为小儿厌食症的中医辨证分型提供客观的依据。

参考文献

- 1 郭丽娃. 中医药治疗小儿厌食症的近况. 北京中医, 1997, 16(5): 41.
- 2 周吕主编. 胃肠生理学基础与临床. 北京: 科学出版社, 1991: 157.
- 3 陈元方主编. 胃肠肽类激素基础与临床. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1997: 366.
- 4 曹忠铭. 从体表和肌层同时描记胃基本节律分析. 中华内科杂志, 1992, 31: 109.
- 5 许冠荪. 经胃镜记录胃粘膜电活动与体表胃电图的比较. 中华消化杂志, 1985, (5): 53.