

综 述

中医药抗肿瘤转移临床研究进展

牛红梅¹ 指导:刘嘉湘²

主题词 肿瘤/中医药疗法 肿瘤转移

转移是恶性肿瘤的基本生物学特征之一,是导致大多数肿瘤患者治疗失败和死亡的主要原因。因此,近年来肿瘤转移研究的重要性,已为越来越多的学者所重视。目前,手术、放疗和化疗等治疗手段是否能控制肿瘤转移尚缺乏有力证据,而传统中医药在改善肿瘤患者生存质量、延长带瘤患者生存时间以及减少远处转移灶发生等方面具有独特优势。以下就近年来中医药在临床抗肿瘤转移方面研究作一综述。

1 治法研究

1.1 扶正法:恶性肿瘤的转移与免疫功能的抑制程度呈正相关^[1]。晚近研究认为,宿主的免疫监控可以清除循环中的绝大多数癌细胞,并且这一免疫清除能力贯穿于肿瘤细胞转移的整个过程^[2]。良好的免疫功能可能通过抑制肿瘤的远处转移而提高肿瘤患者的生存率^[3]。许多实验研究表明,中医虚证时常有机体免疫功能的下降,特别是细胞免疫功能下降^[4]。而扶正中药具有提高肿瘤患者免疫功能的作用^[5,6]。申维玺等^[7]曾以食管癌为例研究了中医虚证与食管癌淋巴结转移、浸润深度和TNM分期等生物学行为的关系,发现伴有虚证组比不伴有虚证组患者的癌细胞浸润程度深,淋巴结转移重,TNM分期晚,差异具有统计学意义。姜平等^[8]报道中医辨证分型结合X线表现、病理分型,对资料完整的38例食管癌住院手术患者进行的对照观察分析发现,气虚阳微型为食管癌晚期的表现,此型转移率高,16例中有7例淋巴结转移。结合临床实践,刘嘉湘^[9,10]总结出阴虚和气阴两虚型肺癌占肺癌的80%,并通过临床证实以益气养阴为主的中药复方能通过增强机体的免疫功能,调动自身的抗肿瘤能力,达到阻止肺癌的转移。

1.2 活血化瘀:经过多年临床实践,已从不同角度证实肿瘤患者确实存在血瘀证^[11,12]。但是,对于活血化瘀法是否能防止肿瘤转移尚存争议。刘永惠等^[13]对77例肺癌患者(转移者27例,未转移者50例)血液流变学指标进行检测,发现肺癌患者各项指标较正常人的差异有显著性,而肺癌转移患者的血浆粘度、纤维蛋白原较肺癌未转移患者的差异亦有显著性。进而表明肺癌患者血液处于高凝状态对于肺癌转移起着重要的作用,肿瘤转移与微观血瘀证存在着极为密切的关系。吴水生等^[14]观察了63例不同分期的胃癌患者的血液流变学变化,发现胃癌组的血

液流变学指标明显高于健康人组,而淋巴结转移组(35例)与远处转移组(20例)相对无转移组全血比粘度和血浆比粘度等项也均较健康人组显著提高。亦证实血液的高凝与胃癌的转移有关。而赵玉娟等^[15]通过观察30例血瘀证恶性肿瘤患者血浆组织型纤溶酶原激活因子(t-PA)和组织型纤溶酶原激活抑制因子(PAI)的活性改变,并与28例正常中老年人作对照,发现恶性肿瘤组血浆t-PA活性高于对照组1倍以上,而PAI活性差异无显著性。依据恶性肿瘤患者血浆t-PA活性明显增高,纤溶功能亢进,血粘度下降,对恶性肿瘤的局部浸润和全身转移有促进作用,则提出恶性肿瘤的中医治疗应慎用活血化瘀攻法,应以扶正祛邪为治则。徐德成等^[16]在对气血双亏型胃癌益气生血方剂中活血化瘀强度与胃癌转移率之间相关性的回顾研究中发现,气血双亏型胃癌转移率随活血化瘀的作用加强而增高。进而建议对于气血双亏型胃癌,在血小板数量及聚集率明显下降、凝血时间明显延长及纤维蛋白分解产物(FDP)高时,应尽量降低方剂中活血化瘀强度,以避免促进肿瘤转移。

2 临床治疗

局部复发和远处转移是恶性肿瘤患者死亡的直接原因。中医药治疗肿瘤的显著特点是带瘤生存,提示抗癌转移可能为中医药治疗肿瘤的有效作用机制之一。目前的临床研究从生存率和远处转移发生率两方面对中医药抗癌转移的作用进行观察,文献报道主要集中于肺癌、胃癌、肠癌等的研究。

2.1 肺癌:原发性支气管肺癌5年生存率约为13%^[17],远处转移是影响肺癌生存的主要原因。Kotlyarov等^[18]报道肺癌根治术后血行转移率为55.2%,并且88.7%的血行转移发生在术后1年内。陈志峰等^[19]采用Meta分析的方法对国内7年来单纯以中医药治疗原发性非小细胞肺癌,并与化疗作对照的研究文献进行定量合并分析,统计其中7篇文献中位生存期,中药组中位生存期平均为335.4天,化疗组为231.8天,差异有显著性。表明提高远期生存率是中医药的优势,中医药治疗肺癌并非仅仅是局部杀伤癌细胞,可能还与其抗癌转移的作用有关。如刘嘉湘等^[20]根据中医辨证论治,以滋阴(南沙参、北沙参、天冬、麦冬、玄参、百合、生地黄、鳖甲等)、益气(人参、黄芪、党参、太子参、白术、茯苓等)、温阳(补骨脂、淫羊藿、肉苁蓉、菟丝子、锁阳、薛荔果等)扶正中药为主,酌情伍用软坚解毒中药治疗未经手术或放疗的中晚期肺腺癌171例,并与单纯化疗133例进行对照,治疗后1、2、3年及5年生存率分别为60.94%、36.77%、31.86%和24.22%,中位生存期417天,化疗对照组分别为36.67%、26.79%、24.56%和0,中位生存期为265天,差异有显著性。此外,刘嘉湘等^[21]报道以中药益气养阴复方益肺抗癌饮(黄芪、北沙参、天冬、女贞子、石上柏、重楼等),每次

1 上海中医药大学1999级博士研究生,上海市零陵路530号(200032)

2 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

收稿日期:2001-06-25

30ml,每日3次,30天为1个周期,2个周期为1个疗程,治疗Ⅲ期非小细胞肺癌85例(均未行化疗、放疗和手术),并与中药加化疗60例、单纯化疗42例作对照,结果1个疗程后远处转移率为23.52%(M₁20/85例),中药加化疗组20.00%(M₁12/60例),单纯化疗组35.71%(M₁15/42例),中药组与中药加化疗组比较无显著差异,但明显优于单纯化疗组。林洪生等^[22]报道以肺瘤平Ⅱ号浸膏(黄芪、西洋参、重楼、白花蛇舌草、桃仁、三七等)治疗肺癌25例,每次20g,每日2次,长期服用(1年内服药时间>6个月),与西药化疗10例对照(1年化疗2~3个疗程),1年后随访,结果7例(28%)生存,而对照组仅1例(10%)生存,两组差异有显著性;统计部分死亡病例转移情况(未经尸检,根据临床转移脏器数目的资料分析),前者治疗前和死亡后分别为2/13和12/13,后者分别为1/8和15/8,转移灶比例明显少于对照组。进一步从临床角度证实单纯中药具有抗肺癌转移的作用,中药通过控制远处转移可以达到延长生存的目的。

2.2 大肠癌:大肠癌手术切除率高,但即使是根治性切除术仍有10%~70%的病术后发生局部复发或远处转移^[23]。郭勇等^[24]报道以肠瘤平(党参、白术、茯苓各12g,甘草6g,藤梨根、水杨梅根、虎杖根各30g,山楂肉30g,鸡内金6g)为基本方,随证加减,如脾虚气滞加木香12g、天仙藤12g、大腹皮15g;湿热下注加薏苡仁30g、白头翁15g、凤尾草30g;肝肾阴亏加枸杞子15g、熟地黄12g、山茱萸12g,配合手术、化疗治疗中晚期大肠恶性肿瘤31例,结果示1年、3年和5年生存率为31例(100%),25例(80.6%)和20例(64.5%),明显高于未加用中药的普遍水平。潘明继等^[25]报道根据不同病期和病情辨证施治,化疗期间采用扶正健脾汤(黄芪30g、党参15g、白术12g、茯苓12g、甘草3g、熟地黄15g、枸杞子12g、何首乌12g、黄精10g、女贞子15g、沙参10g、麦冬10g、鸡血藤25g、芡实15g、山药12g)辨证加减,放疗期间采用扶正养阴汤(黄芪30g、党参15g、茯苓12g、白术12g、甘草3g、太子参15g、人参8g、麦冬10g、沙参10g、玉竹10g、白花蛇舌草15g、丹参10g)辨证加减,各种攻伐疗法的休止期或后期的巩固治疗采用扶正解毒汤(党参15g、白术12g、茯苓12g、甘草4g、三七1.5g、黄芪30g、白英20g、白花蛇舌草15g、半枝莲15g、黄精15g、女贞子15g、仙鹤草15g)辨证加减,除化疗、放疗期间采用不同针对方剂外,平时继续巩固治疗采用扶正解毒汤,每天或隔天服1剂,连续1年,第2年每周服3剂,第3年每周服2剂,随着生存时间延长,疗程增大,最短1年,最长10年,治疗已行手术的Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期大肠癌260例,5年生存率分别为80.6%、56.1%、21.7%,平均50.4%,优于上海肿瘤医院^[26]报道的1385例大肠癌5年生存率48.9%。化疗于全身起作用,一向被认为对控制远处转移有意义。郭志雄^[27]报道随机分组,以扶正抑癌汤(薏苡仁60g,人参、灵芝、三七各10g,黄芪、白术、苦荞头、无花果、猪苓、山慈姑、山豆根各15g,丹参30g,败酱草30g)为主方,随证加减,每日1剂,2月为1个疗程,共2个疗程,配合化疗治疗术后大肠癌38例,并与单纯化疗31例对照,结果示1、3、5年生存率和中位生存期分别为100%、82.4%、65.7%和31.4个月,而单纯

化疗组为89.7%、61.2%、41.3%和18.0个月,差异有显著性。表明中药与手术和化疗联合可以产生协同治疗的效果,有助于术后巩固疗效,预防大肠癌远处转移的发生。

2.3 胃癌:外科手术至今仍是治疗胃癌的主要手段,但无法避免术后的复发和转移。业已证实,加强综合治疗是改善胃癌预后的主要措施。沈洪薰等报道^[28]以复方参三七制剂(三七、人参、黄芪、当归、陈皮、木香、川乌、半枝莲、半边莲等),每日1剂,术后3周开始服用,连服3月为1个疗程,术后第1年和第2年各2个疗程,第3年1个疗程,配合化疗治疗术后胃癌35例,与单纯化疗35例对照,随访率100%,结果5、8、10年生存率为80.0%(16/20)、60.0%(9/15)、57.1%(8/14);对照组为58.6%(17/29)、40.0%(4/10)、14.3%(1/7),远期疗效优于单纯术后化疗组。杨继泉等^[29]报道以温寒化瘀、健脾降胃、解毒抗癌为基本治法论治胃癌,以基本方药(黄药子15~30g、肉桂10g、干姜10g、生黄芪30g、党参15g、续断15g、沙苑子15g、陈皮10g、赭石30g、藤梨根30g、白花蛇舌草30g、槟榔20g、莪术10g、生姜5g、大枣10g)随症加减,治疗中晚期胃癌69例,并与中药加化疗组33例对照,获随访80例,生存期>0.5年、>1年、>3年、>5年病例数和中位生存期分别为47例(85.4%)、42例(84%)、31例(56.4%)、25例(45.4%)和2.45年,对照组分别为25例(83.3%)、23例(76.7%)、16例(53.3%)、13例(43.3%)和1.73年,临床疗效优于中药加化疗组,但无统计学意义。表明中药相对于化疗而言,对于胃癌远期生存的影响更具有重要意义。

卜平等^[30]报道以扶正化瘀基本方(黄芪15g、鳖甲、蛇六谷、壁虎、白术各12g,薏苡仁30g,当归10g,茯苓18g,白花蛇舌草30g)随症加减,胃阴不足者加生地、玄参、麦冬各10g;痰湿阻滞者加半夏、胆南星各10g;热毒炽盛者加半枝莲30g、山慈姑、龙葵各10g;瘀血阻滞明显者加水蛭、川芎各10g,配合化疗治疗胃癌术后36例,结果1年内局部区域淋巴结转移及远处转移10例,未见复发及转移22例,不能确定有无转移4例。而对照组单纯化疗32例中局部区域淋巴结转移及远处转移18例,未见复发及转移11例,不能确定有无转移3例,明显低于对照组。证实中药与化疗协同可以阻滞胃癌术后发生远处转移。

此外,还有少数文献报道对中医药在头颈部肿瘤、乳腺癌等转移中的作用进行了临床研究。如曹阳等^[31]报道头颈部鳞癌术后中药治疗病例采用COX模型多因素分析表明,众多预后因素中中药服药时间对生存函数影响最大,认为中药治疗对头颈部鳞癌术后生存具有显著性作用。邱蔚六等^[32]通过前瞻性随机对照研究证实,中药参阳方能延长口腔鳞癌患者的生存期和提高生存率。刘艳虹等^[33]报道术后及放疗、化疗后的40例乳腺癌病人进行中医辨证施治,随访3年未发现有病灶转移。卓斌^[34]报道以乳康汤(太子参、白芍、黄芪、枸杞子、半枝莲等)随症加减,治疗术后、放化疗后乳腺癌36例,3~5年无转移复发34例(94.4%),5年生存率为69.4%。对于鼻咽癌的治疗,中医药在其远处转移和生存中的作用报道颇不一致。如常则灵等^[35]报道放疗联合活血化瘀中药能明显降低远处转移率,对1、2年生存

率无影响;李连华等^[36,37]报道放疗和/或化疗加用中药对于远处器官转移无明显影响,可能提高生存率,仍需以后进一步分析、研究。

3 展望

3.1 研究方法:以上表明,中医药抗肿瘤转移具有良好的研究前景。中医治法以扶正培本为主,不仅单独应用有效,而且亦可与手术、放疗、化疗联合运用以产生协同效果。但从总体上分析,中医药抗肿瘤转移的临床研究尚处于起步阶段,中医辨证治疗报道较为少见,研究主要集中于小样本的术后病例,肿瘤类型多局限于胃癌、肺癌、肠癌等,仍亟待今后进一步在研究方法上有所改进。比如对于某些疗效确切的中医药疗法,可以集中力量选择大样本的病例,病例肿瘤谱广一些,通过回顾性分析与前瞻性随机对照研究相结合,尽可能全面、客观的反映其临床疗效,有条件的情况下可以考虑多中心协作。

3.2 疗效评价:综观文献,肿瘤转移的临床观察主要通过生存率间接来反映。由于生存率的影响包含肿瘤的复发与转移两方面,故而单纯以生存率不能确切体现中医药对肿瘤转移的作用。也有部分文献以一定时间内远处转移发生率或转移病灶数作为转移的疗效评价指标,较前者有了一定进步,但仍存在观察时间范围不确定,不能全面涵盖转移的内容及标准不统一等不足。中医药在全身起作用,对控制远处转移有意义,洪明晃等^[48]提出分析与远处转移有关的因素和评价其治疗措施时,预后指标应采用无远处转移生存率(FDM)才能真实地反映临床客观情况。FDM以出现远处转移为事件终点,主要目的针对转移,以在所观察到的时间内未出现转移为终检值,随访时间一般以3年或5年为宜,统计学处理可选用Kaplan—Meier和Life table等方法。如果采用FDM对中医药抗癌转移的作用进行分析,则比较合理确切,容易使人信服。

参考文献

- 1 韩晓红,石远凯,冯奉仪,等.流式细胞术分析肿瘤患者免疫功能变化.实用肿瘤杂志,1999,14(5):273—275.
- 2 曹世龙主编.肿瘤学新理论与新技术.上海:上海科技教育出版社,1997:463.
- 3 钱浩,傅晓龙,叶明,等.T细胞亚群与非小细胞肺癌预后的关系.上海医科大学学报,1997,24(1):27—29.
- 4 施杞,王文健主编.现代中医应用与研究大系——实验研究.上海:上海中医药大学出版社,1995:66—68.
- 5 孙燕.扶正中药免疫调节作用.中西医结合杂志,1984,4(6):368.
- 6 孙燕,余桂清主编.中西医结合防治肿瘤.北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1995:76—82.
- 7 申维玺,孙燕.中医虚证与食管癌生物学行为关系的研究.中国中西医结合杂志,1999,19(2):84—86.
- 8 姜平,金东生,史华东,等.食道癌中医分型与X线征象及病理分型对照分析.辽宁中医杂志,1994,21(4):145—146.
- 9 刘嘉湘.辨证治疗原发性肺癌310例疗效分析.上海中医药杂志,1985,(10):3.
- 10 许玲,刘嘉湘.益肺抗癌饮对肺癌转移及免疫功能的影响.中国中西医结合杂志,1997,17(7):401—403.
- 11 邱佳信.在恶性肿瘤治疗中如何合理应用活血化瘀药物.中医杂志,1987,28(5):6.
- 12 郁仁存.活血化瘀与肿瘤治疗.北京中医杂志,1992,(1):21.
- 13 刘惠惠,张玉五,梁国光,等.肿瘤转移与微观血瘀证的临床及实验研究.现代中医,1996,9(4):224—228.
- 14 吴水生,郑东海,林求诚.胃癌转移状态血液流变学变化与中医证型关系的临床研究.中国中西医结合杂志,2000,20(8):583—585.
- 15 赵玉娟,吴胜群,徐新女,等.中西医结合实用临床急救,1996,3(9):392—393.
- 16 徐德成,张培宇.活血化瘀强度与气血双亏型胃癌转移率相关性机理探讨.中医杂志,1998,39(3):156—157.
- 17 周清华主编.肺癌基础研究与临床治疗进展.北京:科学出版社,1999:457.
- 18 Kotlyarov EV, Rukosuyev AA. Long-term results and patterns of disease recurrence after radical operations for lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg, 1991, 102(1):24—28.
- 19 陈志峰,李成柱,刘少翔,等.中医药治疗原发性非小细胞肺癌疗效的Meta分析.中医杂志,1999,40(5):287—289.
- 20 刘嘉湘,施志明,徐振晔,等.滋阴生津益气温阳法治晚期原发性肺癌的临床研究.中医杂志,1995,36(3):155—158.
- 21 刘嘉湘,施志明,赵丽红,等.益肺抗癌饮治疗271例非小细胞肺癌临床观察.上海中医药杂志,2001,2:4—6.
- 22 林洪生,李树奇,朴炳奎.中医复方对肺癌患者抑瘤抗转移作用的研究.中国中西医结合外科杂志,1998,4(5):277—279.
- 23 莫善兢主编.大肠癌.上海:上海科技文献出版社,1986:340.
- 24 郭勇,庞德福,吴钟玖,等.肠瘤平治疗大肠癌的临床与实验研究.中医杂志,1993,34(8):481—482.
- 25 潘明继,李永辉,刘景荣,等.中西医结合治疗260例晚期大肠癌的疗效观察.中医杂志,1996,37(4):218—220.
- 26 汤钊猷主编.现代肿瘤学.上海:上海医科大学出版社,1993:549.
- 27 郭志雄.扶正抑癌汤在大肠癌术后治疗中的作用观察.中国中西医结合外科杂志,1999,5(1):10—12.
- 28 沈洪薰,陈莉,周树军,等.复方参三七汤治疗胃癌的临床与实验研究.华人消化杂志,1998,6(10):837—840.
- 29 杨继泉,张斌斌.中医药治疗中晚期胃癌102例临床疗效分析.中医杂志,2000,41(8):483—484.
- 30 卜平,周荣卿,陈齐鸣.扶正化瘀方对胃癌患者术后转移的抑制作用及T细胞亚群的影响.中医杂志,2001,42(4):226—227.
- 31 曹阳,邱蔚六,陆昌语,等.头颈部鳞癌术后中药治疗的评价——临床随机对照设计的应用.上海口腔医学杂志,1996,5(1):1—3.
- 32 邱蔚六,陆昌语,郭一钦,等.中药“参阳”方延长口腔鳞癌病员生存期的前瞻性研究.耳鼻咽喉——头颈外科,1996,3(2):69—73.
- 33 刘艳虹,李定夷.乳腺癌术后放疗化疗后的中医辨证治疗.广州医药,2000,31(1):24—25.
- 34 卓斌.乳康汤治疗36例乳腺癌术后或放、化疗后的临床观察.湖南中医学院学报,1995,15(2):23—24.
- 35 常则灵,林新民,王雪玲.放射联合活血化瘀中药治疗鼻咽癌疗效观察.浙江肿瘤,1999,5(4):230—231.
- 36 李连华,潘启超,汪丽川.中西医结合治疗鼻咽癌临床疗效观察.广州医药,1999,30(6):72—73.
- 37 袁君,章正,肖建云.鼻咽癌放射疗法并中药治疗疗效分析.湖南医科大学学报,2000,25(3):254—256.
- 38 洪明晃,方积乾.无复发生存率和无转移生存率在肿瘤研究中的作用.中华肿瘤杂志,1997,19(3):239.