

综 述

活血化瘀药治疗原发性肝癌作用机理研究进展

鞠立霞* 指导:陈 哲* 李 柏*

主题词 肝肿瘤/中医药疗法 活血祛瘀药/治疗应用

原发性肝癌多表现为胁下积块,刺痛,痛处不移,拒按,面色晦暗,红丝赤缕,青筋暴露,舌色青紫、瘀斑,脉弦涩等血瘀表现。实验研究也发现,肝癌患者常伴有微循环障碍,血液粘度增高及血液高凝状态,故活血化瘀是临床治疗原发性肝癌的重要治疗方法。国内外对其作用机理研究做了大量工作,现将有关研究综述如下。

1 直接抗肿瘤作用

许多药理实验都证明一些活血化瘀中药本身就有抗肿瘤作用。如丹参、川芎、赤芍、莪术、郁金、乳香、三棱、红花、没药、全蝎、土鳖虫、当归、水蛭等对肿瘤都有直接抑制作用^[1]。其作用有以下几方面。

1.1 诱导肝癌细胞凋亡:所谓细胞凋亡就是一种主动的、按细胞的固有基因程序进行的一种生理性死亡现象,它广泛存在于各种正常及病理组织之中。机体内通过一定的调节机制使细胞的增生与凋亡达到动态平衡,当调节机制紊乱时便会引起疾病^[2]。肝癌正是人体细胞凋亡调节机制失衡造成的。而一些由活血化瘀药提取的有效成分就可诱导人肝癌细胞凋亡。如甲基斑蝥素胺对癌细胞有明显的抑制生长作用,光镜可见染色质浓缩、核碎裂等改变,流式细胞仪可检测到进入S期,诱发细胞凋亡^[3]。透射电镜超微结构证实了榄香烯诱发肿瘤细胞凋亡的典型形态变化:形态学观察人肝癌细胞发生明显核固缩,形成凋亡小体,荧光显微镜下观察,DNA染色减少;流式细胞仪观察可见Sub-G₁峰,G₁期和S晚期细胞增多,琼脂糖凝胶电泳呈典型的“梯形”带;随着药物作用时间增加,凋亡细胞比例增多,S期细胞比例下降,G₂/M期下降,G₀/G₁期细胞增多^[4]。由金不换、蒲葵子、莪术等组成的具有活血化瘀,行气止痛作用的复方,金蒲抑瘤片对体外培养的人肝癌BEL-7404有明显的抑制作用,且这种作用有浓度依赖性。经体内代谢的含药血清也具有抑制细胞生长的能力,药物作用后的细胞出现染色增强,胞核碎裂,凋亡小体形成等凋亡形态学变化^[5]。王娟等采用MTT法观察莪术油在荧光显微镜下1.0mg/ml的莪术挥发油作用24h后可有效诱导肝癌细胞凋亡,细胞形态产生明显的凋亡特征,细胞核凹陷或固缩成均一的致密物。流式细胞仪检测结果表明,莪术油作用后细胞凋亡率可达28.15%,细胞周期被阻滞在S期。说明诱导凋亡及阻滞细胞周期是其抑制生长的重要机

制^[6]。

1.2 诱导肝癌细胞分化:如由苦参、青蒿、鳖甲、丹参等组成的具有活血化瘀功效的龙力胶囊作用的细胞染色体主流范围降低,二倍体比例增加,c-myc,c-H-ras降调节,细胞周期分布无明显变化,提示龙力胶囊能改善HCC-9204部分核表型^[7]。由龙葵、蛇莓、白英、当归、丹参、郁金等组成的具有活血化瘀,清热解毒功效的复方龙葵注射液可通过抑制细胞膜表面的磷酸二酯酶活性,提高细胞内的cAMP水平,调控细胞增殖与分化^[8]。袁淑兰等发现丹参酮作用后的SMMC-7721在光镜和电镜下显示细胞核排列疏松,细胞大小及核质均趋向一致,胞质中出现分化良好的细胞器,台蓝染色未见死亡细胞^[2]。

1.3 肝癌相关基因的作用:细胞内有两类调控细胞分裂与分化的基因组。一类是原癌基因:促进细胞分裂的基因组;另一类是抗癌基因或抑癌基因:抑制细胞分裂的基因组。基因变异是细胞的肿瘤转化的分子学基础,无论外源性还是内源性的原因均可造成DNA损害,并最终导致其相应蛋白表达产物的异常,从而发生肿瘤。肿瘤的发生是一个多阶段的过程,该过程包括多种遗传变异。这些遗传变异,如染色体重排、外源基因插入、DNA的缺失等都导致抗癌基因的失活和原癌基因的激活均可导致癌变。如流式细胞仪中监测丹参酮发现c-myc基因表达明显下降,而c-fos基因表达增强,认为丹参酮是通过调节SMMC-7721原癌基因抑制其进入S期而诱导细胞分化的^[2]。具有补气活血作用的抗癌1号方(黄芪、莪术)能显著提高野生型的p53基因表达,诱导HepG2细胞凋亡,从而提高癌细胞的杀伤活性,临床观察表明该方能有效提高晚期原发性肝癌的远期和近期疗效,在改善肝功能,提高患者生活质量,缓解临床症状等方面有较突出的作用^[9]。厚朴酚在体内体外均能抑制肝癌细胞的增殖,p21蛋白表达增加,cyclin-CDK被抑制时,细胞阻滞于G₀/G₁期明显增加^[10]。

2 间接抗肿瘤作用

2.1 对血液系统的影响:研究发现,肝癌患者存在着微循环障碍,高粘滞血症及血液高凝固状态。肝癌患者全血粘度、血浆粘度及血细胞比容、红细胞沉降率、红细胞电泳、纤维蛋白原等指标均高于正常人。血液的凝血机制被激活,抗凝机制减弱。由于肝癌患者大多伴有肝硬化,而肝硬化患者的红细胞膜中胆固醇含量增加,胆固醇与磷脂的比值增加,使红细胞膜变硬,故血浆粘度值增高。而且肝癌患者常出现红细胞增多。郭德煌等发现,红细胞变形能力随着肿瘤发展逐渐减低,血浆粘度随着诱癌时间延长逐渐升高,到肿瘤晚期趋于平缓^[11]。以上均能导致全血粘度高切、低切值增加。加之由于癌细胞的浸润,使肝功能发生变化,导致血浆中大分子蛋白产生和体液免疫球蛋白增加而加

* 中国人民解放军第二军医大学长海医院中医科,上海市长海路174号(200433)

收稿日期:2003-10-23;修回日期:2003-12-28

大了血浆浓度,使血浆粘度值显著增高,致使血流处于高粘滞状态。由于血液流变状态的改变,就使得肝癌细胞停滞于血流的涡流处,逃避免疫与其他一些破坏癌细胞手段的杀灭清除而得以生存增殖。也可使血流所携带的癌细胞从血管轴心处向管壁处迁移,也使分散的癌细胞有可能留宿而被新生的血栓包裹并穿破血管内皮而形成种植转移。这也可能是肝癌患者转移早,生存期短的一个重要因素。因此,保证灌注有效血流,避免血流停滞、涡流及血栓形成,便有可能对抗肝癌细胞的留宿和转移^[12]。

抗凝与纤维蛋白溶解作用:正常情况下从原发灶脱落的癌细胞,在血流的剪切力及机体免疫机制的清除作用下,绝大部分死亡。但在肝癌患者血液高凝、高粘,形成纤维蛋白、血小板包裹的瘤栓,则使瘤细胞易于躲避血液剪切力及免疫监视,发生转移的机率就会大大增加。故降低血小板凝聚,降低纤维蛋白原的含量,成为治疗和预防肝癌的重要机制。药理实验证明活血化瘀药对血小板、PGI₂、TXA₂、纤维蛋白原的影响较大。如周序斌等发现川芎嗪可抑制 A23187,使血小板内 Ca²⁺ 浓度降低,抑制血小板的聚集^[13]。黄孔威等发现 S₁₈₀ 实体瘤小鼠纤维蛋白原较正常小鼠显著升高,赤芍可使荷瘤小鼠的高纤维蛋白原水平显著降低,改善其高纤维蛋白血症^[14]。

对局部血液循环的调节作用:活血化瘀药可改善末梢循环使局部血流量增加,血液流速增加,血管痉挛解除,血细胞聚集减轻,进而使组织缺血所致营养失调、代谢障碍得到调整。另外,活血化瘀可提高肿瘤局部的血供和血内含氧量,从而提高肿瘤组织对放射线和化疗药物的敏感性。实验证明,丹参、川芎、蒲黄同喜树碱合用比单纯用喜树碱抗癌活性大大增强。如施先艳等观察了 65 例运用化瘀清肝汤(丹参、白花蛇舌草、生牡蛎、山楂各 30g,当归、红花、莪术、土鳖虫、木香各 9g,赤芍、白术各 10g,茯苓 15g,延胡索 12g)配合肝动脉栓塞化疗的肝癌患者,结果中药组月平均肿瘤生长率明显低于对照组($P < 0.05$),细胞增殖活性指标 PCNAI、DNAI、APR 及 SPF 亦明显低于对照组($P < 0.05$),表明化瘀清肝汤配合 TACE 更有助于抑制肝癌细胞生长^[15]。孙靖琰等研究发现,经丹参处理的 SMMC-7721 细胞 ICAM-1 表达明显低于对照组,丹参可抑制 SMMC-7721 细胞的侵袭能力,促进已粘附细胞的脱落,可抑制 SMMC-7721 与 SMMC-7721 细胞、淋巴细胞、内皮细胞的粘附,能抑制裸鼠人肝癌切除术后肝内和远处转移和复发。故此实验表明丹参可通过抑制肿瘤细胞的侵袭粘附能力,防治裸鼠人肝癌切除术后转移复发^[16]。

2.2 抗炎和抗感染作用:活血化瘀药不仅有单纯抑菌,而且可通过提高机体反应性基础上直接或间接达到抗感染作用,如牡丹皮、赤芍、川芎等均有抗病毒作用,而丹参、赤芍对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌均有抑制作用。另外,一些活血化瘀药组成的方剂(牡丹皮、赤芍、当归、红花、延胡索、桃仁)有降低血管通透性,减少炎症渗出,抗炎的作用,能减轻炎症反应,促进炎症吸收,并能使炎症病灶局限化,使炎症过程停止进行,因而减轻了感染过程的病理损害^[1]。晚期肝癌患者常由于肿瘤坏死、机体免疫力下降等易合并感染,故活血化瘀药有助于肿瘤的治疗。

2.3 调节机体免疫力:如以活血化瘀为主要功效的肝积方(柴胡、白芍、党参、白术、茯苓、莪术、水蛭、白花蛇舌草、土鳖虫、半枝莲、生牡蛎、甘草)可明显降低肝癌患者的 SIL-2R 水平,同时升高 CD₃ 和 CD₄/CD₈ 比值,对人体免疫功能有所改善^[17]。克癌临可显著提高荷瘤小鼠 IL-2 和 NK 细胞活性^[18]。溶岩胶囊能提高巨噬细胞和 NK 细胞活性,增加 T₃、T₄ 水平^[19]。中药消结灵可诱导癌细胞内产生大量溶酶体,致使其溶解变性坏死;激活淋巴细胞增生,免疫组化染色 T 淋巴细胞活性增强,枯否细胞功能旺盛,分泌免疫调节因子破坏癌细胞^[20]。据报道,人参鳖甲丸能提高癌组织 TGF- β 及其受体的含量,抑制肝癌细胞的增生,而 TGF- β 及其受体 TGF- β I 和 TGF- β II 是抑制性细胞增殖因子,TGF- β 通过诱导和活化抑癌基因 p15、p27 表达,抑制 G₁ 期 Rb 蛋白磷酸化,使细胞阻滞于 G₁ 期。TGF- β I R 可抑制法尼基转移酶(FTase),从而抑制细胞增殖,TGF- β II R 可使 cyclinB/Cdc2 失活,使细胞阻滞于 G₁/S 期^[21]。邵静用症积消胶囊(金刚藤、水蛭、三白草、薏苡仁)治疗原发性肝癌 242 例,证明其可提高机体细胞免疫,提高 NK、T₃、T₄ 的活性^[22]。

活血化瘀药物对体液免疫亦有作用,鸡血藤、红花、丹参等对已沉积的抗原抗体复合物有促进吸收和消除的作用。丹参、三七、郁金等可清除血液中过剩的抗原,防止免疫复合物进一步产生。

2.4 调节神经、内分泌功能等:中枢神经系统对人体具有主宰和调节功能,且与肿瘤生长相关的活血化瘀药对中枢神经系统有调节作用,可恢复内环境的平衡,抑制肿瘤生长,调节人体内分泌功能,从而发挥抑制肿瘤作用。实验研究表明,丹参对小鼠有明显的镇定安定作用;莪术挥发油有镇痛作用;延胡索对中枢神经系统有直接的镇静、镇痛作用^[1]。以上均能明显改善肿瘤患者的一般状况,增强机体抵抗力,间接起到抗肿瘤作用。张阳等研究发现复方赤木煎剂具有较强的抑制与杀伤肿瘤干细胞的能力,且具有良好的量效关系^[23]。另外,某些活血化瘀中药如山楂、八月札还可通过抑制肝癌细胞端粒酶活性达到抗肿瘤作用^[24]。

3 展望

活血化瘀药治疗原发性肝癌在机理研究上取得的大量成绩都说明活血化瘀药可通过促进肝癌细胞凋亡、分化,作用于肝癌相关基因及增强机体免疫功能,调节血液系统状态而达到治疗疾病的目的。虽然活血化瘀药杀灭肿瘤的效力不及化疗药物,但其多发挥综合作用,保证药物长时间的持续效力,延长带瘤生存时间,改善了生存质量。但活血化瘀药治疗肝癌的机理研究仍存在不足,如目前的研究都处于体外细胞培养阶段,需结合体内实验及临床观察,进一步验证其药物疗效。另外,有报道某些活血化瘀药可诱发肿瘤复发转移,目前对此研究较少,还有待进一步探讨。寻找更有效的药物,深入探讨其分子作用机理也将是今后研究的重点内容。

参考文献

- 1 中国人民解放军一五七医院西医学习中医班主编. 活血化瘀资料选编,北京:人民卫生出版社,1982,2(1):292-293.
- 2 袁淑兰,黄初敏,王修杰,等. 丹参酮对人体癌细胞某些表型的逆转

- 作用. 肿瘤, 1997, 4(3): 234—236.
- 3 唐莉. 甲基斑蝥素诱导 HepG2 细胞凋亡的实验研究. 重庆医科大学学报, 1999, 24(4): 343—346.
 - 4 徐学军. β -榄香烯诱导人肝癌细胞株 SMMC-7721 凋亡的研究. 第三军医大学学报, 1999, 21(4): 268—270.
 - 5 黎丹戎, 刘宗河. 金蒲抑瘤片诱导体外培养的人肝癌 BEL-7404 细胞凋亡的研究. 中国临床药理学杂志, 2002, 4(11): 213—216.
 - 6 王娟, 王顺启, 倪虹, 等. 莪术挥发油抑制人肝癌细胞株 SMMC-7721 生长的实验研究. 天津中医药, 2003, 20(1): 48—51.
 - 7 胡兵, 安红梅, 李丽, 等. 龙力胶囊对人肝癌细胞部分核表型的作用. 陕西中医学院学报, 2000, 23(1): 45—46.
 - 8 赵晓琴, 曾祥法. 龙葵片对原发性肝癌治疗作用的临床研究. 辽宁中医杂志, 2002, 29(11): 671—672.
 - 9 张红, 朱梅菊, 郭振球. 抗癌 1 号方治疗原发性肝癌气虚血瘀证 11 例临床观察. 中国中医药科技, 1999, 6(4): 258—259.
 - 10 Mack P, Ha XF, Cheng LY. Efficacy of intra-arterial norcantharidin in suppressing tumor 14C-labelled glucose oxidative metabolism in rat Morris hepatoma. HPB Surg, 1996, 10(2): 65—72.
 - 11 郭德煌, 王建民, 浦勤宽, 等. 大鼠肝癌诱发过程中血粘度及红细胞变形能力的异常改变. 上海生物医学工程, 1997, 18(4): 7—9, 22.
 - 12 张辉跃, 陈康银, 兰品英. 48 例原发性肝癌患者血液流变学分析. 广东医学, 2002, 23(8): 795.
 - 13 周序斌. 川芎嗪对人类血小板的药理作用. 药学报, 1985, 20(5): 334—339.
 - 14 黄孔威, 傅乃五. 赤芍对实验肿瘤生长和转移的影响及药理作用的研究. 中国肿瘤杂志, 1983, 5(1): 24—27.
 - 15 施先艳, 鲁德银, 朱尤庆, 等. 中药配合肝动脉栓塞化疗对肝癌生长的影响. 中国医药学报, 2002, 17(4): 228—230.
 - 16 孙靖琛, 周信达, 刘银坤, 等. 丹参对肝癌转移复发防治作用的研究. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(5): 292—295.
 - 17 田华琴, 徐学群, 梁贵文, 等. 肝积方对中期肝癌患者 SIL-2R 及 T 细胞亚群的影响. 中国现代医学杂志, 2001, 11(10): 89.
 - 18 张天娥, 骆永珍, 闫智勇, 等. 克癌临对荷肝癌 (H22) 小鼠 IL-2 和 NK 细胞活性的影响. 华西医学, 2000, 15(4): 477—478.
 - 19 马国海. 溶岩胶囊治疗原发性肝癌 349 例疗效观察. 天津中医, 1999, 6(16): 31.
 - 20 高峻峰, 王长进, 徐德新, 等. 中药消结灵抗小鼠肝癌细胞机理的实验研究. 中国医科大学学报, 1997, 26(2): 126—129.
 - 21 王育群, 季光. 人参鳖甲丸对癌前大鼠肝组织 TGF- β 1, TGF- β 1 R 表达的影响. 中国中医药科技, 2000, 7(4): 215—216.
 - 22 邵静. 症积消胶囊治疗原发性肝癌 242 例临床资料整理. 中医研究, 2000, 13(4): 38—40.
 - 23 张阳, 石虹, 王英丽, 等. 复方赤木煎剂对肺癌及肝癌细胞克隆的形成实验研究. 实用肿瘤学杂志, 1999, 13(3): 181—182.
 - 24 孟志强, 郭伟剑, 于尔辛, 等. 健脾理气方药物血清对肝癌细胞端粒酶活性及凋亡的影响. 世界华人消化杂志, 2000, 8(8): 879—882.

第三届全国名老中医治疗疑难病经验专修班

招 生 通 知

中医杂志社北京东方中医药培训中心, 依托中国中医研究院、中华中医药学会在科研、临床、教学及学术上所具有的独特优势, 聚集了国内大批中医药界知名教授、专家、名老中医, 并形成了雄厚的师资力量。为了将全国名老中医治疗疑难病的临床经验直接快速地传授给广大医务工作者, 我培训中心仍将采取以面对面的讲座形式直接传授名老中医的临床经验, 并于 2004 年在北京继续举办第三届名老中医治疗疑难病系列高级专修班。北京东方中医药培训中心将以其更良好的信誉, 诚邀广大医务工作者前来学习与交流。

1. 2004 年 5 月 19~24 日“全国中医治疗风湿病高级专修班”。主讲内容: 强直性脊柱炎、类风湿性关节炎、骨性关节炎、脉痹、痛风等。主讲人: 房定亚、周乃玉、闫小萍等教授。2. 2004 年 5 月 26~5 月 31 日“全国手穴诊疗培训班”。主讲内容: 以望诊、触诊、压诊的手穴诊疗方法, 数分钟可概知家族遗传性疾病及自身健康状况, 方法独特, 直观明了, 易学易用。主讲人: 刘浩兴教授。3. 2004 年 8 月 19~24 日“全国中医治疗常见多发病高级培训班”。主讲内容: 糖尿病、神经衰弱、气管炎、慢性肠胃炎等。主讲人: 林兰、李俊龙、韩学杰等教授。4. 2004 年 9 月 15~20 日“全国不孕不育症高级专修班”。主讲内容: 急慢性前列腺炎、男性内分泌疾病、男性功能障碍、月经失调、女性不孕症等。主讲人: 王琦、李曰庆、蔡连香、沈明秀、陈武山等教授。5. 2004 年 10 月 8~13 日。“全国中西医结合治疗肝病、肿瘤高级专修班”主讲内容: 慢性重型肝炎、乙型肝炎、黄疸、脂肪肝等。主讲人: 汪承柏、沈绍功、陈立华、钱英、林洪生等教授。6. 2004 年 10 月 15~19 日。“全国中医急症诊疗高级专修班”主讲内容: 急性心脑血管系统疾病、急性胃肠系统疾病、急性呼吸系统疾病等。主讲人: 沈绍功、罗侃、李国勤等教授。7. 2004 年 10 月 28~11 月 2 日。“全国中西医结合治疗心血管病、脑病高级专修班”主讲内容: 心律失常、老年性痴呆、肺心病、高血压等。主讲人: 谢海洲、周玉萍、吴幼卿等教授。8. 2004 年 11 月 4 日~9 日谢海洲教授临床系列讲座, 主讲人: 谢海洲教授。

以上各班第 1 天为报到时间, 报到时需交 3 张 1 寸免冠照片。每班学费 680 元。欲参加学习者请先交报名费 10 元(请注明班别), 并附个人简况(从事职业、联系地址、邮政编码、联系电话等), 我中心收到报名费及信函后即做安排, 在开班前一个月内发入学通知书。学习结业后颁发中英文对照结业证书(盖钢印)和中华中医药学会继续教育学分证书。凡参加学习班学员的优秀论文, 符合标准者, 《中医杂志》将优先发表或在当年增刊中发表。报名联系地址: 北京东城区北新仓 18 号, 中国中医研究院内中医杂志社北京东方中医药培训中心。邮政编码: 100700, 联系电话(010)64013009, 传真(010)64050201, 联系人: 梅丽。办学地点: 中国中医研究院内。

京教社广字(东城)2004002 号