

综 述

肿瘤血瘀证及活血化瘀治疗的现代研究进展

齐元富* 钱伯文**

主题词 肿瘤/中医药疗法 血瘀/中医药疗法 活血祛瘀

恶性肿瘤患者存在血瘀证候,应用活血化瘀法治疗符合中医辨证求因、审因论治的原则^[1,2]。为阐明肿瘤血瘀证的本质及活血化瘀治疗的作用机制,近年来进行了较多的研究,取得了一定进展,现将有关内容,简要综述如下。

1 恶性肿瘤血瘀证的研究

血瘀是一个与血液循环有关的病理过程,血液积蓄、血流滞缓等血液循环障碍都可导致血瘀证^[3]。鉴于外周微循环障碍、血液流变性和血液凝固性异常与血瘀形成的关系以及在肿瘤过程中伴随的改变^[4,5],有关肿瘤血瘀证的研究,多从这些方面展开。

1.1 肿瘤与微循环障碍

任何部位恶性肿瘤发展到一定阶段,均可出现外周微循环障碍。这与癌组织释放某些活性产物及癌细胞脱落进入血液循环等因素有关。陆氏对40例肿瘤病人进行了观察,发现患者不同程度地存在甲皱部毛细血管形态的异常和血液流态的改变。表现为视野模糊,清晰度下降;管襻畸变,排列不整,粗细不均;襻内血流缓慢,血细胞失去正常流态,来回摆动甚或停止流动,聚集成团^[6]。刘氏报道,90例胸部恶性肿瘤患者,67.8%以上甲皱部管襻轮廓不清,23.3%视野极为模糊难辨。以食管癌最明显,贲门癌次之,肺癌较轻。同时还见管襻周围渗出,管襻口径扩张;血液呈粒流断线流或完全停滞。手术并不能使既已形成的微循环障碍得到良好改善。因此认为肿瘤是一种全身性疾病,除手术治疗外,还应考虑包括调整微循环功能在内的综合用药,活血化瘀是其方法之一^[7]。陈氏研究了恶性肿瘤青紫舌与非青紫舌病人微循环变化的异同,发现两组病人均有甲皱、舌尖微循环的异常。但青紫舌者更加突

出,舌尖微循环比较,除管襻周围渗出差别不显外,异形微血管丛、淤血微血管丛、扩张微血管丛及红细胞聚集、管襻出血等皆以青紫舌病人为甚。由于青紫舌是血瘀证的典型表现,肿瘤患者如出现青紫舌或青紫舌持续不退,则示瘀血引起的微循环障碍较重,肿瘤易发生转移,预后不良^[8]。杨氏进一步探讨了微循环障碍与肿瘤及其转移的关系。通过对50例晚期肿瘤患者的观察发现,88%的病人血循环中有白色微血栓,且其数量与疾病进展程度呈正相关。微循环变化,11例为淤滞型微循环障碍,39例为痉挛型或过渡型微循环障碍。前者对治疗反应较差,后者对治疗反应敏感。其中3例重度微血栓形成者,均已出现明显转移灶^[9]。

总之,外周微循环观察是肿瘤血瘀证研究开展得较多的项目之一,无论是肿瘤血瘀证的验证,还是对预测肿瘤的发展、转归,都有一定的临床意义。

1.2 肿瘤与血液流变学改变

恶性肿瘤的血液流变学改变主要是出现高粘滞血症,即血液处于浓、粘、聚状态。已有大量临床观察表明,高粘滞血症的存在,对肿瘤转移的形成有着重要的影响。施氏运用血液流变学方法对72例肿瘤患者进行了检测,发现病人全血还原粘度、红细胞电泳时间、纤维蛋白原、血沉、血沉方程k值5项指标均较健康者有显著意义的改变,舌质青紫者尤明显。由此认为瘀血与血液流变学之间有内在联系,血液流变学所表现出的浓、粘化是肿瘤血瘀证本质的客观反映。这一现象的存在为应用活血化瘀药提供了实验依据^[10]。陈氏对440例肿瘤病人做了6项指标(全血比粘度,血浆比粘度、红细胞压积、红细胞电泳时间、纤维蛋白原、血沉)的血液流变学检查,证实82.7%的病人存在1项或1项指标以上的异常,正常者仅17.3%。转移发生后,高粘状态更为严重^[11]。肖氏重复了陈氏的实验结果,唯其阳性率更高,达97%^[12]。徐氏观察了219例中晚期肿瘤病人的8项血液流变学指标,以肿瘤组各指标超过正常对照组相应项值(均值±2倍标准差)为阳性,结果病人3项以上阳性者占80.37%,4项以上阳性者占61.64%^[13]。邵氏统计分析了454例肿瘤病人的血液流变

* 上海中医学院(200032),现在山东中医学院附院内科工作(250011)

** 指导者

收稿日期:1991-08-12;修回日期:1992-06-25

学资料,指出中晚期病人普遍存在着血液粘稠度高,出现全血粘度,血浆粘度上升,同时由于红细胞表面电荷丧失,细胞内聚集性增强、血沉加快^[14]。范氏亦有类似的报道^[15]。于氏则认为血瘀是以血的病理生理改变为主要发病机制的,恶性肿瘤时所表现出的血液流变学异常反映了病人红细胞质和量的变化和血液组成成分的变化^[5]。王氏研究了肝癌肝硬化的形成与血液流变学改变之间的联系,对31例原发性肝癌有肝硬化患者的测定结果表明全血粘度、血浆粘度、血沉等7项指标均较健康人组有明显增高。从而认为患者血液的浓、粘、聚状态是形成肝硬化的病理基础。肝硬化是肝癌长期瘀血的继发性变化^[16]。另有人观察了化疗、手术对肿瘤病人高粘状态的影响,发现化疗后高粘状态非但不能减低,反而愈加增高。行非根治术的实体瘤患者、化疗后的肿瘤患者出现血瘀证的机会较行根治术的实体瘤患者、化疗前的肿瘤患者要多^[17]。

总之,血液流变学异常与肿瘤血瘀程度密切相关。血液粘滞性越高,肿瘤血瘀越明显;血液流动性、变形性越接近正常,则血瘀越轻。

1.3 肿瘤与血液凝固性异常

恶性肿瘤血瘀证另一个特点就是血液凝固性异常,表现为凝血机制被激活,血小板活化,抗凝功能减弱,导致血液处于高凝状态,易于血栓形成。恶性肿瘤患者常继发血小板增多症,据对100例血小板增多症(除外原发性者)病人分析,恶性肿瘤占36%^[18]。王氏研究证实,136例肺癌患者中32.6%出现血小板增多。其中Ⅲ期病人发生率为39.3%,Ⅳ期病人发生率为32.7%^[19]。由于血小板在血栓形成中起重要作用,所以肿瘤对血小板量的改变,对促成高凝状态具有很大影响。纪氏检测了41例肺癌病人的11项凝血指标,包括血小板计数、凝血酶原时间、部分凝血活酶时间等,结果显示61%的病人符合高凝状态。不同组织类型、不同期肿瘤各凝血指标变化有所侧重,但恶性程度越高、病期愈晚者,其高凝现象则愈明显^[20]。李氏等以体外血栓形成和血小板粘附实验对130例肿瘤病人进行了观察,表明病人体外血栓长度、湿重、干重及血小板粘附率均较健康者明显增高。且其变化重度瘀癌大于中度瘀癌,中度瘀癌大于轻度瘀癌^[21]。张氏亦有相近的报道^[22]。方氏则发现94例实体瘤病人血浆因子Ⅷ相关抗原含量增高,较健康者有极显著差异^[23]。已知Ⅷ因子抗原是血浆中的重要促凝物质,它在促进血小板粘附于血管内皮和启动凝血过程方面起关键作用,其水平的改变,对于肿瘤血瘀证的诊断有一定价值。周氏认为血瘀证的本质是血液凝固性亢进,为此运用5项血凝指标对

140例胃恶性肿瘤患者进行了血瘀证研究,结果发现与血小板粘附、聚集有关的Ⅷ因子抗原含量增高;标志血小板活化的 β -TG(β -血小板球蛋白)水平上升;而参与灭活凝血酶的AT-Ⅲ(抗凝血酶Ⅲ)和具有减低血小板聚集性、加强吞噬细胞清除激活的凝血物质的Fn(纤维结合蛋白)浓度均见减少;Fa(纤溶总活力)降低。胃恶性肿瘤患者处于明显的高凝状态,完全符合血瘀证诊断^[24]。新近有作者探讨了强烈致血小板聚集剂TXA₂(血栓素A₂)与血小板聚集抑制剂PGI₂(前列环素)在肿瘤病人中的变化。实验通过测定二者的稳定代谢产物TXB₂与6-K-PGF_{1a}的血浆含量以反映TXA₂与PGI₂的水平,结果表明病人TXA₂-PGI₂严重失衡,TXB₂与6-K-PGF_{1a}之比值明显增高,并随疾病进展而加剧^[25]。此可提示肿瘤病人体内血小板活化,聚集反应增强,易导致血栓发生。上述研究从分子水平上阐明了肿瘤并发血栓症的机制,无疑对深入了解肿瘤血瘀证的本质,有极大帮助。

2 恶性肿瘤活血化瘀治疗的研究

基于肿瘤与血瘀的关系,活血化瘀已成为临床常用治法。现已证实,活血化瘀方药在恶性肿瘤治疗中具有多种作用^[26,27]。表现在以下几个方面:(1)直接抑杀肿瘤细胞;(2)改善血液流变性和凝固性,降低血液粘度,抗凝,抑制血小板活性,促纤溶,抗血栓,消除微循环障碍,从而发挥抗转移作用,对化疗、放疗有增效作用;(3)免疫调理作用;(4)镇痛、抗炎、抗感染等。

陈氏等运用芎龙汤Ⅰ~Ⅴ号方治疗呈高粘状态的297例肿瘤病人,疗程为2~3个月,治疗结束后复测血液流变学指标,结果表明芎龙汤系列方对降低血液粘度有良好的作用,29.6%的病人各指标均恢复正常,29.3%明显好转(异常项目减少),19.5%保持稳定(异常项目不变),总有效率达58.9%,恶化者(异常项目增加)仅21.6%^[28]。林氏等观察了丹参对食管癌、贲门癌患者术后甲皱微循环及血液流变学的影响。治疗组18例,对照组16例。治疗组自手术开始时即静脉滴注丹参注射液24g,其后保持此剂量继续每日给予,第6天改服丹参片,对照组未做特殊处理。结果显示治疗组甲皱微循环视野清晰度、管襻周围渗出、出血及管襻口径异常较对照组显著好转;血液流变学各指标降低(对照组较术前高粘状态更加明显,与治疗组相比有显著差异),可见丹参对改善肿瘤术后的微循环障碍,减轻血液粘滞度的增高,确有一定疗效。另外作者还注意到,使用丹参并未增加手术后的出血机会,因此认为肿瘤手术并用丹参是有积极意义的,也是安全的^[29]。李氏针对原发性肝癌出现的血液流变学异常,对比观察了活

血化瘀复方(穿山甲、莪术、丹参、赤芍等)与化疗的作用。结果治疗1个月后,活血化瘀治疗组39例病人中,显效者(血液流变学各指标均恢复正常)56.4%,有效(3项以上指标恢复正常)28.2%,总有效率84.6%;化疗组26例中,显效7.7%,有效15.5%,总有效率23.1%;两者相比有显著性差异。还观察到活血化瘀治疗后无一例发生转移,而化疗组3例发生肺转移,2例出现门静脉栓^[30]。周氏则用赤芍、王不留行、三棱、莪术等组方治疗了Ⅱ、Ⅲ期原发性肝癌51例,结果血液流变学各指标恢复正常率全血粘度高切变率为73%,全血粘度低切变率为80%,血浆粘度为78%,红细胞电泳时间为79%,血沉为77%,红细胞压积为79%。随血液粘滞性的降低,病人发热、肝区痛、肝肿大、腹水、黄疸等症状亦见减轻或消失;甲胎蛋白亦有回降。1、2、3年生存率分别为37%、14%、4%,远高于非活血化瘀治疗的另一组病人(1、2、3年生存率为14%、8.8%、0)^[31]。范氏研究了活血化瘀汤(丹参、桃仁、王不留行、地鳖虫)对癌症患者体外血栓形成的影响,145例病人治疗1个疗程(30天)后检测证实,血栓长度缩短,湿重、干重减轻(P 均 <0.001),病人瘀血症状也有良好改善^[32]。张氏报道了丹参对恶性淋巴瘤患者高血浆纤维蛋白原含量的影响,治疗分化疗组和丹参加化疗组,结果发现前者对纤维蛋白原作用不明显,而后者能显著地降低其血浆水平,随疗程延长,效果越理想。作者考虑丹参的上述作用,可能是其抗肿瘤及抗瘤增敏的重要机制^[33]。另有人应用小金丹加减方(以活血化瘀为主)治疗44例中、晚期胃癌病人(术后),结果显示小金丹加减方对患者的高凝状态有良好的纠正作用。可使AT-Ⅲ、Fn、F_a水平明显增高;Ⅷ因子抗原、 β -TG浓度显著减低。从而增强了机体的抗凝、纤溶功能,抑制了血小板的活化。临床近期疗效1年、1年半、2年生存率分别为93.2%、82.4%、80%,较单纯手术组的64.3%、48%、38.9%,有非常显著的差异^[34]。笔者以血浆TXB₂、6-K-PGF1 α 含量等变化为指标,观察活血化瘀(赤芍、丹参、莪术、三棱、地鳖虫)配合分型用药对胃癌的治疗效果发现,其对肿瘤所导致的TXA₂-PGI₂平衡的紊乱,具有显著的调整作用,并能明显抑制体外血小板的聚集性增强T-PA(组织纤溶酶原激活物)活力^[35]。

3 结语

血瘀是中医对疾病病因、病机描述的概念。血瘀本身可以作为病因而存在,而各种病邪作用机体,血瘀又是疾病的一种病理变化。恶性肿瘤时的血瘀即包含病因、病理两方面意义。古今大量文献表明,肿瘤与血瘀

有密切的关系。

现代医学研究方法在中医领域中的应用,为揭示中医“证”的本质提供了可靠手段。如前所述肿瘤血瘀证的本质可能与血液循环障碍有关。外周微循环异常、血液粘滞性和凝固性增高可能是其很重要的表现形式,及时运用药物以消除或纠正上述异常,势必对抗肿瘤或提高疗效产生重要影响。

进一步研究发现,肿瘤患者所存在的高粘、高凝等改变,是促进转移形成的关键环节之一。而活血化瘀药具有降低血液粘滞性和凝固性、抑制血小板活性、改善微循环功能等作用,这就有可能破坏肿瘤转移所需要的环境,阻止瘤细胞在血管壁的沉积、粘附,从而减少转移发生的危险性。虽然亦有资料显示某些活血化瘀药对实验动物肿瘤肺转移有促进作用,但并未得到临床资料的证实。相反不少临床报道却证实其对转移的形成具有抑制或延缓作用。

随着血瘀证基础研究的展开,血瘀证的本质已得到一定程度的阐发,反馈于临床,制定相应的血瘀证诊疗规范,近年来已做了很多工作。判定活血化瘀药的疗效亦已具备了客观标准。但肿瘤血瘀证毕竟不完全相同于其他疾病的血瘀证,它还有自己的特点和侧重之处。充分利用先进的科学手段,致力于相关研究,把握其个性所在,探讨其变化规律,不但对肿瘤的治疗有实际意义,亦可补充和丰富中医血瘀证的理论。目前的工作虽然取得了一定成绩,但与临床疗效还有很大距离,今后的研究应在更深的层次和更广的范围内展开。如就药物而言,所谓深是指筛选有效的活血化瘀药,进而提取活性单体,制备发明新药;所谓广则是指从活血化瘀药之外寻找药源或加强活血化瘀药与其他药物配伍的研究。现已证实补气药、理气药等对血液循环系统亦有一定影响,且补气药尚能改善肿瘤患者的免疫功能。探讨此类药物在肿瘤及其血瘀证治疗中的价值或与活血化瘀配伍应用的意义,也是今后需要努力的一个重要方面。

4 参考文献

- 1 钱伯文. 肿瘤的辨证施治. 第一版. 上海科学技术出版社, 1980: 14.
- 2 郁仁存. 中医肿瘤学(上册). 第一版. 北京: 科学出版社, 1983: 130.
- 3 陈达理, 等. 中医基础理论现代研究. 第一版. 上海中医学院出版社, 1989: 113.
- 4 梁子钧. 血瘀和血瘀证本质的现代科学认识. 见: 陈可冀等编. 血瘀证与活血化瘀研究. 第一版. 上海科学技术出版社, 1990: 368.
- 5 于尔辛, 等. 中西医结合治疗癌症的研究. 第一版. 上海科

- 学技术出版社,1985:85.
- 6 陆志远,等. 40例恶性肿瘤患者甲皱微循环观察. 见:田牛编. 微循环基础与临床. 第一版. 北京:人民军医出版社. 1986:269.
 - 7 刘承煌,等. 胸部恶性肿瘤患者的甲皱微循环表现. 中华肿瘤杂志 1986;8(4):250.
 - 8 陈泽霖,等. 恶性肿瘤青紫舌病人的血液流变学和微循环观察. 吉林中医药 1984;(3):27.
 - 9 杨惠洁,等. 癌转移与宿主血液循环变化. 中华医学杂志 1990;70(6):306.
 - 10 施水德,等. 恶性肿瘤病人的紫舌和血液流变学分析. 中华肿瘤杂志 1981;3(3):222.
 - 11 陈健民,癌症患者血液高粘状态与活血化瘀治疗. 中西医结合杂志 1985;5(2):89.
 - 12 肖永安. 血液流变学与肿瘤. 实用癌症杂志 1990;5(2):155.
 - 13 徐东坡,等. 219例中晚期恶性肿瘤血液流变学状态测定结果. 癌症 1989;8(4):304.
 - 14 邵梦扬,等. 454例癌症患者血液流变学临床观察. 实用中西医结合杂志 1990;3(1):51.
 - 15 范魁生,等. 恶性肿瘤患者的血液流变学观察. 河南医科大学学报 1987;22(3):256.
 - 16 王榕平. 原发性肝癌的肝瘵线与血液流变学关系初探. 中西医结合杂志 1987;7(12):734.
 - 17 王笑天,等. 癌症患者的瘵血证与血液高凝状态的研究. 见:中国中西医结合学会活血化瘀研究会编. 瘵血证与活血化瘀研究. 第一版. 北京:学苑出版社,1990:260.
 - 18 陈家栋. 临床血液学. 第一版. 上海科学技术出版社,1985:951.
 - 19 王禹堂. 晚期肺癌与血小板增多症关系的探讨. 中西医结合杂志 1988;8(4):226.
 - 20 纪树国,等. 肺癌患者凝血状态的观察. 肿瘤防治研究 1990;17(2):82.
 - 21 李国贤,等. 从体外血栓形成的血小板粘附性探讨瘵血与瘵症. 中西医结合杂志 1987;7(12):726.
 - 22 张有明,等. 20例晚期肺癌病人的中医分型与血液流变学改变. 天津中医 1991;(2):19.
 - 23 方玉荣,等. 恶性肿瘤病人血浆纤维结合蛋白及因子Ⅷ相关抗原变化的研究. 中国肿瘤临床 1989;16(3):148.
 - 24 周阿高,等. 140例胃部恶性肿瘤患者手术前后和死亡前血瘀证研究. 中西医结合杂志 1990;10(9):540.
 - 25 杨梅芳,等. 肺疾病患者血浆、尿 6-k-PGF_{1α} 和 TXB₂ 测定的意义. 天津医药 1991;(6):346.
 - 26 翁维良,等. 活血化瘵研究的成就. 中西医结合杂志 1988;8(特 I 集):56.
 - 27 应荣多. 活血化瘵抗肿瘤的研究探讨. 中医杂志 1988;(5):61.
 - 28 陈燕云,等. 芎龙汤对癌症患者血液高粘状态的影响. 中成药研究 1987;(10):21.
 - 29 林建华,等. 丹参改善食管、贲门癌患者术后甲皱微循环和血液流变性的观察. 中西医结合杂志 1988;8(9):538.
 - 30 李佐清. 活血化瘵治疗原发性肝癌 65例血液流变学观察. 见:中国中西医结合学会活血化瘀研究会编. 瘵血证与活血化瘀研究. 第一版. 北京:学苑出版社,1990:260.
 - 31 周荣耀. 活血化瘵药物治疗原发性肝癌的临床疗效观察和实验研究. 上海中医学院 86级硕士研究生毕业论文汇编,1989:80.
 - 32 范忠泽,等. 145例癌症患者活血化瘵汤治疗前后体外血栓形成变化. 中西医结合杂志 1988;8(10):639.
 - 33 张玉五. 丹参对恶性淋巴瘤患者高血浆纤维蛋白原的影响. 中西医结合杂志 1988;8(10):607.
 - 34 周阿高,等. 小金丹加减为主治疗中晚期胃癌术后患者疗效观察. 中西医结合杂志 1990;10(6):343.
 - 35 齐元富. 胃癌患者兼挟瘵血证的临床研究及活血化瘵对实验性肿瘤生长转移影响的探讨. 上海中医学院博士学位研究生毕业论文,1992:22.

全国中医针灸推拿点穴气功师专业强化班

全国针灸按摩点穴气功师专业强化班 全国中医针灸推拿点穴气功专业师资班

本班(三个班)均由中国古典医术健康中心和中国气功系列海口市培训中心联合举办,旨在配合政府治理整顿行业、理顺社会医疗气功市场,为就业就学人员进行严格培训,采用全国统编教材和自编教材,全面系统学习,实行国际标准化试题考核,颁发法律公证有效、全国通用一年制学历证书,可作为参加职称评定、开业就业从业传功的有效参考依据。一技五证傍身,助你优越处世谋生。本班由著名专家教授执教,学制分一年制、半年制和三个月制;学费(全国中医针灸推拿点穴气功专业师资班,函授学费250元;全国针灸按摩点穴气功师专业强化班,函授学费198元;全国中医针灸推拿点穴气功师专业强化班,函授学费198元),学习期间,根据个人学习进度和意愿可以超前结业。

本中心另设有“开创气功事业指南函授班”——为了帮助和扶持、指导那些开拓进取,勇于开创气功事业的气功爱好者,尽快拥有自己的气功事业和胜任气功机构工作岗位。学制:半年制,函授学费:300元。面向全国气功爱好者进行气功创业函授指导。

汇款报名请寄:(邮码:570005)海南省海口市滨海大道花园新村 A2 幢 103 号招生办罗婷收。