

对活血化瘀中药治疗恶性肿瘤的思考

刘鲁明¹ 陈震¹ 陈培丰²

(1 复旦大学附属肿瘤医院中西医结合科,上海市东安路 270号, 200032)

(2 浙江中医药大学第一附属医院,浙江省中医院肿瘤科)

摘要 有关活血化瘀方药对恶性肿瘤的临床和实验研究结论一直存在争议。肿瘤的辨证多被局限于“血瘀证”,但活血化瘀的临床疗效并不令人满意,而副作用则较明显。在前人和自身研究的基础上,提出了恶性肿瘤“血瘀”证的新假设,以及活血化瘀方药在恶性肿瘤临床治疗和研究中的注意点。

关键词 恶性肿瘤;活血化瘀中药;中医药疗法;血瘀证

活血化瘀中药对肿瘤转移的作用一直存在争议。随着现代中医药对恶性肿瘤转移研究的不断深入,许多学者将注意力集中于血瘀证与肿瘤转移的关系上。但迄今为止,各种研究结果并不一致。

1 活血化瘀中药治疗恶性肿瘤现状

目前大部分学者是通过活血化瘀中药对肿瘤转移作用的研究来阐明血瘀证对肿瘤转移的影响。部分报道认为,活血化瘀治疗肿瘤是有利的,有研究证实,活血化瘀中药能发挥抗肿瘤转移的作用:如川芎的有效成分川芎嗪能显著抑制 B16 F10黑色素瘤的人工肺转移^[1]。黄孔威等用赤芍 A 和丹参与小量化疗药物合用,发现可以显著减少肿瘤的肺转移^[2]。

但更有不少临床和实验研究发现,活血化瘀中药对肿瘤血行转移有促进作用。韩俊庆等用活血化瘀中药合并放疗治疗鼻咽癌,发现活血化瘀中药组患者血行转移率是对照组的 2.67 倍^[3]。徐家龄等对 300 余例临床辨证为血瘀型的恶性肿瘤采取活血化瘀法治疗,或在放疗、化疗的基础上配合活血化瘀法治疗。发现其肿瘤转移的发生率明显高于未采用活血化瘀法治疗的患者($P < 0.01$),认为活血化瘀法不适合于恶性肿瘤的治疗^[4]。徐德成等对 105 例气虚血亏型胃癌患者服用的活血化瘀药强度进行了观察,结果发现,活血化瘀药强度与气血双亏型胃癌转移率呈正相关^[5]。李学汤等观察了丹参、复方丹参、赤芍、当归、红花、鸡血藤、阿魏酸钠和川芎嗪等对小鼠肝癌细胞形成肺转移的影响,结果发现,大多数有促进转移的作用^[6]。傅乃武等报道,丹参对大鼠 W₂₅₆癌细胞的血行扩散与转移有明显促进作用^[7]。丁罡等报道丹参、赤芍中药可增强实验大鼠血管内皮生长因子(VEGF)的表达及肿瘤血管形成,促进肿瘤侵袭和转移发生^[8]。张培彤等观察了川芎嗪、水蛭素、丹参酮 II A 和凝血酶对高转移人巨细胞肺癌(PGCL3)细胞和低转移人肺腺癌(PA)细胞的黏附和

侵袭的影响,结果发现,川芎嗪、水蛭素可促进肿瘤细胞对纤维蛋白基质的黏附。因而认为某些活血药有可能在某个环节上促进肿瘤细胞的转移^[9]。也有人认为,某些活血化瘀方药有促进肿瘤扩散和转移、降低免疫功能及加重出血的作用;认为在细胞免疫功能减退时,使用抗凝剂(包括活血化瘀药)溶解血栓及癌栓,可使癌栓中癌细胞释放入血,耗竭机体免疫力,加速血行播散。也有部分学者认为,活血化瘀中药对肿瘤转移无明显影响,谷铎之等报道,活血化瘀中药配合放射治疗鼻咽癌患者的近期肿瘤转移率与单纯放疗组差异无显著性^[10]。

2000~2006 年,我们在前期研究的基础上,通过建立两种血瘀证肝转移动物模型,观察了血瘀证对荷 B16 黑色素瘤小鼠和荷 W₂₅₆肉瘤大鼠脾脏原发肿瘤及肝转移的影响,并探讨了其作用机理^[11~16]。选择三七醇提液和丹参注射液为研究对象,观察两种活血化瘀中药对血瘀证肝转移的干预作用,以及对荷瘤动物血凝相关指标、肿瘤病灶 VEGF 表达的影响,以进一步探讨三七醇提液抑制恶性肿瘤的生长和肝转移发生的作用机理,诠释活血化瘀法在肿瘤治疗中的作用,为活血化瘀中药在肿瘤临床中的科学合理应用提供实验依据。结果发现:(1)有两种血瘀证肝转移动物模型,既模拟了肿瘤转移的规律,又体现了传统中医的血瘀证候特点,适合中医血瘀证肿瘤转移的实验研究。(2)实验提示,在血瘀状态下,可在一定程度上抑制原发肿瘤的生长及肝转移的发生。(3)在血瘀状态下,荷瘤肝转移小鼠血清 IL-18 和肝细胞生长因子(HGF)的水平降低,可能干预了肝转移的过程;其机理可能为 IL-18 水平降低有可能抑制了肿瘤细胞与肝血窦内皮细胞的黏附;HGF 水平降低可能抑制肿瘤细胞在肝内的生长、运动、侵袭,从而使荷瘤小鼠在血瘀状态下的肝转移受到抑制。(4)在血瘀状态下,三七醇提液对荷瘤肝转移大鼠的脾脏原发肿瘤的生长和肝转移有一定抑制作用。肿瘤率、肝转移阳性率和肝转移抑制率分别为

23.02%、30%、65.39%)。三七醇提液组在肉眼未见肝转移病灶的肝组织中 VEGF 表达率较低,显示三七醇提液有较好的干预肿瘤肝转移的作用。(5)在血瘀状态下,丹参注射液对荷瘤肝转移大鼠的脾脏原发肿瘤的生长和肝转移的抑制作用不明显(抑瘤率和肝转移抑制率分别为 19.9%、23.08%),且肝转移阳性率较高(90%)。(6)三七醇提液和丹参注射液均有降低血瘀证荷瘤肝转移大鼠血浆血栓素 B₂ (TXB₂)和 6-酮前列腺素 F_{1α} (6Keto PGF_{1α})的作用,而三七醇提液的作用更为明显,此结果似与两者的抑制血瘀证肝转移的作用相一致。

我们的结论为:(1)在血瘀状态下,可在一定程度上抑制原发肿瘤的生长及肝转移的发生。其机理可能与血瘀证荷瘤肝转移小鼠血清 IL-18 和 HGF 的水平降低,抑制了肿瘤细胞与肝血窦内皮细胞的黏附;抑制了肿瘤细胞在肝内的生长、运动、侵袭,从而使荷瘤小鼠在血瘀状态下的肝转移受到抑制有关。(2)在血瘀状态下,三七醇提液对荷瘤肝转移大鼠的脾脏原发肿瘤的生长和肝转移有一定抑制作用、在肉眼未见肝转移病灶的肝组织中 VEGF 表达率较低,显示三七醇提液有较好的干预肿瘤肝转移的作用。同样在血瘀状态下,丹参注射液对荷瘤肝转移大鼠的脾脏原发肿瘤的生长和肝转移的抑制作用不明显、且肝转移阳性率较高。(3)血小板在肿瘤增殖、浸润和转移中起着重要作用。三七醇提液对肿瘤肝转移的干预作用机理可能与该制剂明显降低血瘀证荷瘤肝转移大鼠血浆 TXB₂和 6-Keto PGF_{1α}的作用有关。(4)对预防或治疗肝转移,应慎用活血化瘀药。如丹参应慎用或少用。而三七这种既能改善血瘀证又能抑制肿瘤生长和转移的活血化瘀中药值得在肿瘤临床推广使用,其作用机理值得深入研究。(5)在血瘀状态下,对肿瘤机体可能有一定的保护作用。这一结论对活血化瘀中药在肿瘤临床的使用提出了挑战。且由于活血化瘀中药的种类、成分十分丰富,对肿瘤细胞的侵袭和转移可能具有促进和抑制的双向作用,其机理更为复杂。应发挥中医辨证论治的优势,科学、合理、辨证地使用活血化瘀中药,实现让肿瘤细胞既不易脱落又不易在远处黏附转移的效应,积极发挥其有利于防治肿瘤的作用。而明确各种活血化瘀中药的作用环节与机制可能是解决分歧的途径之一。

2 活血化瘀法在恶性肿瘤治疗和研究中的几点思考

运用活血化瘀方药治疗恶性肿瘤既符合辨证论治的原则,也应该有利于肿瘤侵袭与转移的防治。但是目前有关活血化瘀方药对恶性肿瘤血行转移的临床和实验研究结论并不一致,其原因可能是多方面的。

2.1 肿瘤中医辨证的多样性

中医辨证论治恶性肿瘤的证型多样,不仅有瘀而且有痰、不仅有痰瘀而且有热毒、不仅有邪实而且有正虚。因此,虽然血瘀证候在肿瘤生长、侵袭和转移不同发展阶段都普遍存在,但它在不同发展阶段证候变化会有不同特点,它在肿瘤发展过程中所处的地位会有所改变,因而不同时期应用活血化瘀方药对肿瘤的最终发展也会有所不同。

2.2 活血化瘀方药作用广泛

活血化瘀方药除了具有“活血”的作用外,还有其它许多作用。有些活血化瘀药同时还有“止血”的作用,这类药物作用于肿瘤患者究竟发挥“活血”作用还是“止血”作用,还有待于进一步研究。同时活血化瘀方药“活血”作用也有不同特点,至少可以分为补血养血、活血化瘀、攻瘀散血和破血祛瘀等四类。它们对患者血液流变学、血瘀证候的改善程度有所不同,对肿瘤转移的作用有一定的区别。

2.3 活血化瘀方药成分复杂

活血化瘀方药本身就是一个多种成分的“复合物”,除含有活血化瘀的“有效成分”外,还含有许多具有其它特定功能的“无效”成分。而这些“无效”成分对肿瘤的生长、侵袭与转移是否也会有影响,也是一个值得注意的问题。

2.4 活血化瘀方药研究的标准不够规范

要进行活血化瘀方药对恶性肿瘤血行转移的研究,同时还必须加强活血化瘀方药的药理研究。肿瘤转移机理异常复杂,与肿瘤细胞的生物学特性及局部微环境等因素密切相关。有些肿瘤易转移,有些则不然;有些组织易被转移,有些组织则很少被转移。因此,进行活血化瘀方药对恶性肿瘤血行转移作用研究时,要统一标准,正确选择肿瘤病种、分析肿瘤发展不同阶段证候变化特点、研究肿瘤转移目标。

2.5 活血化瘀中药抗肿瘤药理、药效学研究薄弱

由于药理、药效学的不同,活血化瘀中药及成分对血瘀证肝转移的作用有一定的差异。所以活血化瘀中药有无抗转移或促转移的作用不能一概而论。对某一味活血化瘀中药而言,也有多种成分,其在复方中是否具有同样作用还未得到证实,也有可能在不同阶段,可表现为抗转移、促转移或对转移无影响等不同作用。

2.6 血液的高凝状态与血瘀证概念并不等同

血液的高凝状态并不完全等同于血瘀证。血液高凝状态对肿瘤转移的影响也并不能完全说明血瘀证对肿瘤转移的影响。在肿瘤转移的不同环节,血瘀证对肿

瘤转移的影响可能是不同的。在某些阶段,血瘀证可能促进肿瘤转移,此时应用活血化瘀中药就可能抑制肿瘤转移;而在另外一些环节,血瘀证可能抑制肿瘤转移,此时应用活血化瘀中药就可能促进肿瘤转移。

3 活血化瘀中药在恶性肿瘤治疗中应注意的问题

应用活血化瘀类中药应与现代药理学结合,并在治疗中严格辨证施治,要结合现代医学对活血化瘀类药物研究的结果,对于有血管生成促进作用或有使恶性肿瘤细胞黏附作用的药物一定要禁用或慎用。

辨证与辨病相结合,要重视不同癌症的中医病因病机,不能见瘤即以瘀论治。尤其是现代治疗,在应用活血化瘀类中药时应了解患者疾病的发展阶段和进行哪种治疗,即辨证要与放疗、化疗、手术结合起来。术后和化疗后的患者应以补气补血、扶正祛邪为主,慎用和禁用活血化瘀类药物;放疗的患者为增加放疗的敏感性提高疗效可选用活血化瘀类药物,但要注意发挥中医辨证论治的优势,通过复方配伍趋利避害,实现让肿瘤细胞既不易脱落又不易在远处黏附转移的效应,发挥其有利于防治肿瘤的作用。

活血化瘀药物对免疫系统的作用是双重的,既有抑制免疫的一面,又有促进免疫的一面,其促免疫作用对抗肿瘤有利,而抑制免疫作用则不利于抗肿瘤。应尽量避免应用对机体免疫有抑制作用的药物,或者要同时加用具有免疫促进或保护作用的扶正固本中药,可能取得较好的效果。

常规治疗原则要与个体化结合,注意观察血液流变学及血凝相关指标等。如术后患者虽无气滞血瘀证,但实验室血凝相关指标增高或血液处于高凝状态,为防止瘤栓、血栓形成,防止瘤细胞的黏附,也可应用活血化瘀类药物。我们在前期研究中发现^[1],大剂量组的三七醇提液抑瘤作用不如中、小剂量组,提示临床运用活血化瘀中药治疗肿瘤时,应注意剂量适中,加大剂量可能不但不能有效地控制肿瘤,而且会增加出血或转移的机会,其机理值得进一步研究。

活血化瘀药要与抗肿瘤中西药合用,以抵抗其对癌细胞的扩散和转移的作用。此外活血化瘀方药的广泛应用,应不排斥与其它治法药物的配伍应用,血瘀证也分新病、久病、寒热虚实,其形成有很多原因,在血瘀证辨证诊断的同时,应注意患者是否合并其它兼证,如气滞、寒凝、痰浊、气虚、阴虚、阳虚等等,临床在活血化瘀方药治疗的同时,应相机合理地配伍其它治法。

具有出血倾向的肿瘤,如肝癌、胰腺癌、白血病等,应用活血化瘀药时应慎重,若用之,也要注意配伍止血

血化瘀药。

活血化瘀药的应用贵在辨证用药,虽然中医认为瘀为肿瘤病理基础之一,但它不包括全部,有是证则用是药。鉴于我们的实验结果,认为在肿瘤临床要合理、科学地使用活血化瘀中药,特别对丹参更应慎用。

4 展望

大量的研究表明,肿瘤与血瘀证密切相关,而血瘀又是疾病的一种病理变化。肿瘤血瘀证的本质可能与血液循环障碍有关,外周循环异常、血液黏滞性和凝血功能的亢进等可能是其很重要的表现形式。这些现代医学研究方法,为揭示中医血瘀证的本质提供了可靠的客观标准。但肿瘤血瘀证毕竟不完全相同于其他疾病的血瘀证。肿瘤的发生发展,从中医传统理论和病因病机分析来看,多表现为“血瘀”,即“肿块”、“疼痛”和相应的舌象和脉象等。因而长期以来,肿瘤的辨证多被局限于“血瘀证”,但活血化瘀的临床疗效并不令人满意,而副作用则较明显。出于临床实践的需要,近20年来,扶正固本法治疗肿瘤逐渐占据优势地位,从临床疗效来看,似乎扶正固本法好于活血化瘀法,且无明显的副作用。究其原因,我们认为“血瘀”可能是机体发生肿瘤时的一种自我保护状态,有些活血化瘀中药有可能破坏或干扰了这种“自我保护状态”,起到了促进浸润和转移的作用。而扶正固本法较少影响或维护了肿瘤机体的这种“自我保护状态”,故起到了“养正积自消”的疗效。因此,应充分利用现代医学的检测手段,加强相关研究,把握肿瘤患者血瘀证的个性所在及其变化规律,补充和丰富中医血瘀证的理论。在临床上科学、合理、辨证地使用和筛选有效的活血化瘀方药、提取单性活体,进一步探讨活血化瘀药物在治疗肿瘤血瘀证中的价值显得尤为重要。

循证医学已给我们提供了极好的制定肿瘤活血化瘀治疗方案的方向,是否能够从中西医结合角度出发制定肿瘤血瘀证的诊断治疗量化标准,运用前瞻、随机、对照的方法进行大样本的临床观察,以确定活血化瘀药对肿瘤转移的影响。使临床医生应用活血化瘀类药物有所遵循,发挥活血化瘀类药物治疗恶性肿瘤的作用,掌握好禁忌证。明确活血化瘀方药的作用环节与机制是解决该类中药在肿瘤临床应用中观点分歧的唯一途径。在生命科学日益发展的今天,研究中药多组分、多靶点、多途径作用特点与基因蛋白表达的关系是研究的必然方向。

参考文献

- [1]刘锦蓉,叶松柏.川芎嗪抗肿瘤转移作用及其机理.中国药理学与毒理学杂志,1993,7(2):149~152

[2]黄孔威,傅乃武.赤芍对实验肿瘤生长和转移的影响及药理作用的研究.中华肿瘤杂志,1983,5(1):24~27.

[3]韩俊庆,陈延条,满运艳,等.复春片合并放射治疗鼻咽癌临床研究.中国中西医结合杂志,1995,15(12):710~712.

[4]李俊德,杨通礼,孙永章主编.中医药防治肿瘤特技集成.北京:北京科学技术出版社,1997:335.

[5]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.

[6]李学汤,王永泉,傅乃武.几种活血化瘀药物对小鼠肝癌细胞形成肺转移影响的初步实验观察.中医杂志,1980,21(8):75~77.

[7]傅乃武.丹参对实验肿瘤生长和转移的影响及其作用原理的初步探讨.中华肿瘤杂志,1981,3(3):165.

[8]丁罡,宋明志,于尔辛.丹参、赤芍对大鼠Walker256瘤肝转移影响机制的研究.中国癌症杂志,2001,11(4):364.

[9]张培彤,裴迎霞,祁鑫,等.活血药对人肺癌细胞黏附和侵袭的影响.中国中西医结合杂志,1999,19(2):103~105.

[10]谷铤之.鼻咽癌放射治疗并用中药疗效初步总结.全国第一次活化疗学术会议论文汇编,1982:80.

[11]陈培丰,刘鲁明,陈震,等.三七醇提液对恶性肿瘤肝转移的干预作用.中西医结合学报,2006,4(5):500~503.

[12]陈培丰,刘鲁明,金莉,等.血瘀证对荷B16黑色素瘤小鼠肝转移的影响.中医药学刊,2006,24(10):1789~1791.

[13]陈培丰,刘鲁明,宋伟祥.参三七醇提液对荷瘤肝转移小鼠血液流变学的影响.浙江中西医结合杂志,2006,16(8):480~481.

[14]陈震,刘鲁明,何以蓓.血瘀大鼠W256肉瘤生长与肝转移特点的研究.中医药学刊,2003,21(6):866~872.

[15]陈震,刘鲁明,何以蓓.血瘀证模型大鼠血栓烷B2、6-酮前列素F_{1α}与肿瘤肝转移的关系.中西医结合学报,2003,1(3):199~201.

[16]金莉,刘鲁明.小鼠脾虚血瘀动物模型的建立.浙江中医杂志,2006,41(6):352.

收稿日期:2007-01-25,修回日期:2007-02-27

固本痰瘀双化汤治疗老年性骨质疏松症30例

姜志杰 韩向莉 林红伍

天津市塘沽区中医医院,天津市塘沽区杭州道90号,300451

根据中医辨证,我们以自拟固本痰瘀双化汤治疗老年性骨质疏松症(OP)30例,取得了满意的疗效.现报告如下.

1 临床资料

参照中国老年学会骨质疏松委员会骨质疏松诊断标准学科组于1999年1月制定的《中国人原发性骨质疏松症诊断标准》确诊.正常:>M-1SD;骨量减少:M-1SD~2SD;骨质疏松症:M-2SD.伴有一处或多处骨折.患者具有腰背痛、骨痛、腰膝酸软症状,经双能X线骨密度仪测量第2~第4腰椎的骨密度在M-1SD~M-3SD之间.60例均为天津市塘沽区中医医院2005年1月~2007年6月门诊及住院患者.将患者随机分为治疗组和对照组,每组各30例.治疗组男性17例,女性13例;平均年龄(66.32±3.98)岁;平均骨密度(60.11±12.45)mg/cm³.对照组男性16例,女性14例;平均年龄(66.41±4.11)岁;平均骨密度(60.16±12.38)mg/cm³.两组一般资料具有可比性.

2 治疗方法

治疗组以固本痰瘀双化汤(淫羊藿15g,巴戟天15g,骨碎补12g,山茱萸10g,黄精10g,黄芪15g,肉桂4g,牛膝10g,牡丹皮10g,半夏12g,青皮10g,三棱12g,丹参15g,鸡血藤10g,当归10g,知母8g,黄柏10g)加减.以上中药加水300ml煎汁100ml再复煎汁100ml,2次药液混合早晚分服.钙尔奇D(每片含钙600mg,维生素D125U,批号9406,东北制药厂生产)1.2g每日2次口服.对照组用钙尔奇D(用法及用量同前).30天为1个疗程,共治疗6个疗程.

3 治疗结果

3.1 疗效评定标准

0分:无疼痛;1分:偶尔疼痛;2分:时轻时重,反复发作,不

影响生活工作;3分:持续严重疼痛,影响生活工作.疗效判断:显效:降2分;有效:降1分;无效:降0分.

3.2 治疗结果

(1)两组治疗前后总疗效比较:治疗组30例,显效13例,有效16例,无效1例,总有效率为96.7%;对照组30例,分别为2例、20例、8例、73.3%,治疗组疗效明显优于对照组($P<0.05$). (2)两组治疗前后腰椎骨密度变化比较:治疗组治疗前后骨密度值分别为(60.11±12.45)mg/cm³、(69.82±10.90)mg/cm³;对照组分别为(60.16±12.38)mg/cm³、(62.30±11.98)mg/cm³.治疗组疗效明显优于对照组($P<0.05$). (3)两组治疗前后骨代谢生化指标比较:结果显示,两组治疗前后自身比较,血清钙均显著升高($P<0.01$),而血清碱性磷酸酶均显著降低($P<0.05$);治疗后在血清钙改善方面,治疗组明显优于对照组($P<0.05$).

4 讨论

固本痰瘀双化汤中淫羊藿可抑制大鼠试验性OP的发展,使钙化骨形成增加.骨碎补中黄酮具有抗炎、镇痛作用,还可直接促进骨细胞的活性和生长,抑制破骨细胞分化成为成熟的多核破骨细胞,使其凋亡,失去溶骨功能,调节体内雌二醇(E₂)、降钙素(CT)等水平.巴戟天能增强下丘脑-垂体-卵巢促黄体功能,有利于维持和提高老年女性患者雌激素水平,从而有利于纠正过高的骨转换率.山茱萸能滋阴补肾,资其化源,使其阴生阳长.牛膝、黄精、女贞子以补益肝肾,强筋骨.肉桂补火助阳、温经通脉.加黄芪、当归益气以助推动之力,使血脉得以流畅,疏通微循环,提高肾血流量,肾精髓充足,骨自康健.半夏能燥湿化痰,消痞散结.丹参、鸡血藤行气补血、舒筋活络.

收稿日期:2007-08-14