

中医药防治胃癌腹膜转移的思路与方法

刘喜平¹ 李沛清^{1*} 张 炜²

(1. 甘肃中医学院基础课部, 甘肃省兰州市城关区定西路 35 号, 730000; 2. 兰州大学第一附属医院)

基金项目: 甘肃省高校基本科研业务费专项资金项目(2011-3)

* 通讯作者: lxp-257@163.com, 15095376681

[摘要] 胃癌腹膜转移是多阶段、多因素的复杂病理过程, 中医药防治胃癌腹膜转移多从肿瘤血管生成角度认识, 大多集中在单味药物或提取物的研究, 没有阐明中医治法和相应方剂在胃癌腹膜转移中的作用及其机制。认为升降失常是胃癌腹膜转移的关键病机, 虚实夹杂、寒热互结是其重要的病理演化特征, 辛开苦降法是防治胃癌腹膜转移的关键治法。

[关键词] 胃癌腹膜转移; 升降失常; 辛开苦降; 半夏泻心汤

胃癌是消化系统最常见的恶性肿瘤, 死亡率居恶性肿瘤首位。目前临床上对Ⅰ期胃癌的确诊率仅占 4.1%^[1], 癌细胞易脱落入腹腔, 形成腹膜播散种植。约 25% 的胃癌患者在术前或术中即被诊断有腹膜转移, 从而失去手术根治机会。对进展期胃癌即使实施了根治手术, 术后也有 40%~60% 的患者发生腹膜转移, 最终导致顽固性癌性腹水、肠道梗阻、恶液质, 成为患者死亡或影响预后的重要因素之一^[2]。因此, 防治胃癌腹膜转移成为胃癌治疗的关键, 如何有效预防、及时阻断腹膜转移是胃癌治疗领域的研究热点之一。

1 胃癌腹膜转移的现代医学机理

胃癌腹膜转移是一个多阶段、多因素参与的复杂病理过程, 虽然其机理目前尚未完全阐明, 但“种子—土壤”学说(seed and soil hypothesis)得到广泛认可。癌细胞自原发灶脱落于腹腔内, 形成复发的“种子”, 由于腹膜本身的解剖生理特性, 加之手术等机械性创伤, 腹膜组织易于肿瘤细胞的种植, 即形成所谓的“土壤”。两者间相互作用促进了腹膜转移的发生, 期间由于肿瘤的生物活性和腹膜特征及许多黏附分子、蛋白水解酶、细胞动力因子、血管生成因子等多种因素参与了胃癌的腹膜转移^[3-4]。其中自宿主细胞和肿瘤细胞本身分泌的血管生成刺激因子和抑制因子共同调节肿瘤血管形成, 在胃癌腹膜转移中发挥了重要作用。

肿瘤细胞在腹膜上生长需要新生血管的形成, 以供其氧气及营养物质。肿瘤微血管形成是实体瘤生长、浸润、转移及复发的前提, 没有新生血管和血液供应的肿瘤是不能持续生长的, 而一旦肿瘤形成自己的血管系统就会呈指数性生长并侵犯血管

淋巴而发生转移^[5]。肿瘤组织新血管的生成使得肿瘤倍增缩短, 恶化加速, 给肿瘤的治疗带来诸多阻碍, 降低了肿瘤患者的带病生存时间。

这些血管生成刺激因子和抑制因子的失衡, 直接或间接地作用于血管内皮细胞, 影响血管生成^[6]。目前研究认为, 转化生长因子(transforming growth factor, TGF- β_1)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在胃癌腹膜转移血管生成中发挥着重要作用。TGF- β_1 是目前已发现的 20 多种与血管生成相关的因子之一, 它对肿瘤血管生成的作用主要表现在影响内皮细胞血管生成。而 VEGF 是目前所知作用最强、特异性最强的促血管内皮增殖的细胞调控因子, 在多种肿瘤中均有高表达, 是一个最具普遍意义的肿瘤微血管生成刺激因子, 其表达与肿瘤微血管密度(micro vessel density, MVD)呈正相关, 参与了血管内皮细胞的增殖、移动及血管构建, 在评价药物抗肿瘤侵袭转移作用方面, VEGF 是最有说服力的指标^[7]。

此外, 血管生成因子受体、细胞外基质反应或降解及内皮细胞增殖或凋亡在影响血管生成中也发挥着重要作用。

2 抗血管生成防治胃癌腹膜转移

随着对胃癌腹膜转移机制的深入研究, 有学者探索出了诸如抗血管生成、阻断黏附分子^[8], 或从细胞凋亡角度阻断胃癌腹膜转移的思路与方法^[9]。抗血管生成方法在防治胃癌腹膜转移中发挥着重要作用, 成为防治胃癌腹膜转移的重要思路与方法^[10]。20 世纪 70 年代 Folkman 就提出通过抗血管生成, 对肿瘤新生血管进行靶向治疗, 抑制肿瘤生长和转移, 达到治疗肿瘤的目的。目前胃癌抗血管生成的

制剂部分已经进入临床试验研究阶段,但专门针对肿瘤血管生成环节研制的抗癌药几乎全为西药,疗效并未显示出预期的优势,不良反应较多^[11]。

中医药在肿瘤治疗领域有其独特的功效,已有不少学者探索术前、术后辅助中医药治疗,中医药的治疗可改善机体全身状况,增强体力,有利于手术的顺利进行,并可防止或减少复发、转移,提高了临床疗效,加速了机体的康复,延长了生存时间。随着对肿瘤转移机制的深入研究,许多学者在探讨中药抗肿瘤作用的机制研究中,对部分中药或其有效成分抑制肿瘤新生血管生成的作用机制进行了研究,在此基础上,从中药及其组分中发现了低毒、高效,旨在抑制肿瘤血管生成来控制肿瘤转移的中药制剂^[13-14]。但由于中医学对胃癌腹膜转移及其肿瘤血管生成的理论认识尚不全面,大多只集中在单味药物或提取物的研究,而在中医理论指导下从治则、治法与复方配伍方面研究较少,没有阐明中医治法和相应方剂在胃癌腹膜转移中抗肿瘤血管生成的作用及其机制,没有突出中医临床复方用药的特点,导致中医复方配伍调控肿瘤血管生成的关键环节及其多通路、多靶点的系统优势难以发挥。

3 胃癌腹膜转移的中医理论研究

3.1 升降失常是胃癌腹膜转移的关键病机

中医学虽没有与胃癌腹膜转移相对应的病名,但有许多与胃癌腹膜转移临床特征相类似的描述,如“胃脘痛”、“噎膈”、“痞满”、“呃逆”、“积聚”、“反胃”等。近年来专家学者在继承传统中医理论的基础上,通过自身的摸索与实践,从各自不同的角度,提出了中医对胃癌的病因病机以及治疗方面的许多新学说、新观点,极大地丰富了中医药在胃癌临床治疗上的理论依据,但对于胃癌腹膜转移尚没有专门中医理论及其治法研究。

胃癌晚期或术后形成腹膜转移大多具有本虚标实的临床特点,表现为全身属虚、局部属实的病变,其特点在于因虚致实,又因实致虚,病因病理复杂,变化多端。本虚主要以脾胃虚弱为主,从虚论治是中医药防治胃癌尤其是胃癌晚期及其术后的传统方法与主要手段,健脾补虚可明显减轻放疗、化疗毒副反应,改善患者体质,提升机体免疫力,防止胃癌复发和转移,提高患者生存质量;标实主要是痰浊和癌毒阻滞为主,痰滞成积既是胃癌的病理表现,又是胃癌形成和进一步发展的病因,“痰之为物,随气升降,无处不到”^[15]。因此,痰滞与胃癌易于湿润转移的特点

相类似。手术以后,正气受戕,脾失健运,水湿运化失司,容易促进痰浊的再次生成,恰好又为胃癌的复发及转移创造了物质条件。而癌毒流窜走注是胃癌腹膜转移的根本原因,停积它处,继续阻隔经络气血,酿生痰瘀,癌毒与痰瘀搏结,则又形成肿块^[14]。此外,大多数肿瘤患者接受放疗、化疗、介入治疗后,易出现骨髓抑制和消化道反应,加之肿瘤患者以中老年人人居多,且病程较长,不少患者会出现口干渴、咽喉不利、咯脓痰、心烦、恶心呕吐等上热症状,同时又出现心下痞满、腹痛、肠鸣泄泻、食纳差等下寒症状。中医学认为,脾胃同居中焦,为气机升降枢纽,以上诸多因素,即脾胃虚弱、痰毒郁滞、寒热互结,均可影响气机升降。本病临床辨证多为复合证型,其特点以虚实夹杂、寒热互结为主,病机关键在于升降失调。因此,升降失常是胃癌腹膜转移的关键病机之一,虚实夹杂、寒热互结是其重要病理演化特征。

3.2 辛开苦降是防治胃癌腹膜转移的关键治法

胃癌的治法很多,如益气健脾法、活血化瘀法、消痰散结法、抗癌解毒法、疏肝和胃法、收敛固涩法等^[15]。在这些方法中有关胃癌腹膜转移研究较多的主要集中在益气健脾法和活血化瘀法。前者研究认为,中医脾虚证与胃癌的发生、发展有着密切的关系,益气健脾法在胃癌形成、治疗及抗胃癌转移中具有重要意义^[16]。活血化瘀法的研究则认为,血瘀证,尤其是气虚血瘀是肿瘤形成、发展的主要病理机制^[17],活血化瘀中药可改善血液流变,抗黏附,抑制增殖及抗血管生成从而达到抗肿瘤转移的作用,但也有学者研究认为,活血化瘀法的应用存在诸多问题,如活血化瘀法与疏通血脉的作用相矛盾,可能会促进肿瘤转移^[18]。

基于胃癌腹膜转移的中医病机,我们认为,其关键治法在于辛开苦降。辛开苦降法是运用辛味药与苦味药相配伍,形成开上导下、调理气机升降,以治疗脾胃升降失常、气机痞塞不畅的一种中医治法。辛味药可行散开通,升清健脾;苦味药能涌泄清燥,降逆和胃。《素问·至真要大论》曰:“辛甘发散为阳,酸苦涌泄为阴……”叶天士亦云:“辛以开之,苦以降之;微苦以清降,微辛以宣通。”辛开苦降法的代表方剂为半夏泻心汤,由半夏、干姜、黄连、黄芩、人参、大枣、甘草组成,方中半夏、干姜辛开以化痰滞;黄连、黄芩苦降以祛癌毒;人参、大枣、甘草健脾和胃,扶助正气。全方将辛温与苦寒之品共熔一炉,一辛一苦,一开一降,一热一寒,一阳一阴,互制互济,

清热而不冰伏,散寒而不助焰,相反相成,俾泄中寓开,通中有降,使升降和顺,气机调畅,共奏祛癌毒、化痰滞、调寒热、健脾胃之功,十分切合胃癌腹膜转移“痰毒郁滞、寒热互结、脾胃虚弱致中焦升降失调”的中医病机。研究表明,临床运用半夏泻心汤或者半夏泻心汤加减方治疗消化道肿瘤,取得了良好疗效^[19-21],有较好的临床基础,我们前期的研究中,以辛开苦降法为指导,选用辛开苦降法的代表方半夏泻心汤,对其进行了实验研究,发现半夏泻心汤对胃癌前病变病理组织结构有一定的逆转作用,采用血清药理学的方法研究发现,半夏泻心汤可抑制人胃癌细胞增殖、诱导人胃癌细胞凋亡,并从抗氧化、下调 bcl-2 及 p53 等胃癌相关表达基因方面初步探讨了辛开苦降法防治胃癌的作用机理^[22-25]。

可以预见,随着胃癌腹膜转移的现代医学机理的不断被阐明及其中医证候特征研究的逐渐深入,辛开苦降法的研究必将受到关注,其作用机理将进一步明确,辛开苦降法将为胃癌腹膜转移的中医复方配伍提供理论支撑和临床指导。

参考文献

- [1] 吴阶平,裘法祖,吴蔚然,等. 黄家驷外科学[M]. 北京:人民卫生出版社,1999:1035.
- [2] Yonemura Y, Bandou E, Kawamura T, et al. Quantitative prognostic indicators of peritoneal dissemination of gastric cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2006,32 (6):602-606.
- [3] 赵宏伟,刘宏斌,李文惠. 胃癌腹膜转移机理研究现状[J]. 现代肿瘤医学,2009,17(5):978-980.
- [4] 王荣朝,张岩松. 胃癌腹膜转移的基础研究及其应用的最新进展[J]. 中国普通外科杂志,2008,17(4):385-386.
- [5] Bhat TA, Singh RP. Tumor angiogenesis—a potential target in cancer chemoprevention[J]. Food Chem Toxicol, 2008,46(4):1334-1345.
- [6] Choi YH, Choi KC, Park YE. Relationship of transforming growth factor beta 1 to angiogenesis in gastric carcinoma[J]. J Korean Med Sci, 1997, 12(5):427-432.
- [7] 李莹杰,贺岩,陶晓峰,等. 胃癌组织中 Ezrin、VEGF 的表达及其意义[J]. 现代肿瘤医学,2007, 15 (6):806-808.
- [8] 尹华,丁友成,张辉. 抑制黏附分子 CD44S 阻断胃癌腹膜转移的实验研究[J]. 外科理论与实践,2006,11(3):231-232.
- [9] 仇学明,杜云翔,罗红来. ZnPP IX 对胃癌腹膜转移细胞凋亡的影响[J]. 东南国防医药,2009,11(6):495-496.
- [10] 付彦超,张庆瑜. 胃癌血管生成及抗血管生成治疗的研究进展[J]. 世界华人消化杂志,2008,16(18):2012-2018.
- [11] Greuter S, Schmid F, Ruhstaller T, et al. Bevacizumab-associated osteonecrosis of the jaw[J]. Ann Oncol, 2008,19(12):2091-2092.
- [12] 祝永福. 中药抗肿瘤血管生成研究现状与展望[J]. 中医药临床杂志,2008,20(3):315-316.
- [13] 奚胜艳,王彦晖,赵育芳,等. 传统中药复方防治肿瘤血管生成的现状、问题分析及对策[J]. 中国中药杂志,2010,35(10):1352-1353.
- [14] 程海波,吴勉华. 周仲瑛教授“癌毒”学术思想探析[J]. 中华中医药杂志,2010,25(6):866-869.
- [15] 王玉. 胃癌的中医研究进展[J]. 长春中医药大学学报,2009,25(5):791-792.
- [16] 赵群. 脾虚型胃癌腹膜移植模型的建立及其生物学特性的研究[J]. 山东中医杂志,2003,22(1):32-35.
- [17] 华何与,杨运高,张红栓. 论气虚血瘀与肿瘤转移[J]. 中国中医基础医学杂志,2005,11(8):564-565.
- [18] 黄静,马兰花,刘锦霞,等. 浅谈活血化瘀中药抗肿瘤转移的思路与应用[J]. 国医论坛,2001,16(4):11-12.
- [19] 花宝金,王芳,侯炜. 半夏泻心汤化裁治疗消化系统肿瘤 54 例[J]. 中国中医药信息杂志,2006,13(2):74-76.
- [20] 花宝金,鲍艳举. 半夏泻心汤治肿瘤体悟[J]. 中医杂志,2007,48(1):19-21.
- [21] 张晓春,彭海燕,邓旭坤,等. 半夏泻心汤在肿瘤治疗中的应用[J]. 中华中医药杂志,2005,20(5):298-300.
- [22] 李沛清,刘喜平,席时燕. 半夏泻心方及其配伍药组含药血清对人胃癌 BGC823 细胞生长抑制作用及 p53 表达的影响[J]. 中药药理与临床,2005,21(5):5-7.
- [23] 席时燕,刘喜平,李沛清. 半夏泻心方及其配伍药组含药血清对人胃癌 BGC-823 细胞增殖及 bcl-2 表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2006,13(4):21-22.
- [24] 汪永锋,刘喜平,徐晓艳. 半夏泻心方配伍药组含药血清对人胃癌细胞凋亡及凋亡相关基因的影响. 中国中医药信息杂志,2006,13(5):27-28.
- [25] 刘喜平,李沛清,席时燕,等. 半夏泻心方配伍与诱导 BGC-823 细胞凋亡关系的血清药理学研究[J]. 中医杂志,2006,47(2):134-137.

(收稿日期:2011-09-05;修回日期:2011-10-20)

[编辑:黄 健]

欢迎邮购《中医杂志》

1997 年 2、4、6 期,8-12 期,每册 3.50 元;1998 年 3-8 期,10-12 期,每册 4 元;1999 年 4-12 期,每册 4 元,合订本 65 元;2000 年 2-12 期,每册 5.80 元,合订本 85 元;2001 年 2-12 期,每册 6.50 元,合订本 95 元;2002 年 1-12 期,每册 6.80 元;2003 年 1-12 期,每册 6.80 元,合订本 105 元;2004 年 1、2 期,4-12 期,每册 6.80 元,合订本 115 元;2005 年 1-7、9、11、12 期,每册 6.80 元,合订本 125 元;2006 年 1-12 期,每册 7.30 元,合订本 135 元;2007 年 2-12 期,每册 8.80 元;2008 年 2-12 期,每册 9.80 元;2009、2010 年每册 9.80 元。2007-2010 年合订本每年 140 元。2011 年(半月刊),每册 9.80 元(缺 5、6 期),合订本每季度 70 元/本,共四本,280 元。《中医杂志》2006-2009 年增刊每册 40 元。以上免费邮寄,如需挂号每件另加 3 元。

欲购者请汇款至北京东直门内南小街 16 号中医杂志社读者服务部,邮编:100700,电话:(010)64013164。