

- [1] 中成药, 1989, 11(3):23.
- [2] 施杞. 益气化痰法治疗慢性硬脑膜下血肿 12 例[J]. 上海中医药杂志, 1983(1):6.
- [3] 王楠, 等. 益气化痰法治疗皮下和颅内血肿的实验性研究[J]. 上海中医药杂志, 1985(1):45.
- [4] 柯庆, 等. 红花与赤芍的抗凝协同作用[J]. 湖南中医学院学报, 1993, 13(1):41.
- [5] 易育宁, 等. 中医扶正方剂玉屏风散的药理研究 II. 对免疫功能双向调节作用有效成分的探讨[J]. 上海免疫学杂志, 1983(2):82.
- [6] 鲍军, 等. 泻心汤体外抗凝及抗血小板聚集作用的研究[J]. 中成药研究, 1988(6):24.
- [7] 李扶梅, 等. 仲景“桔梗汤”的药理研究[J]. 湖南中医学院学报, 1993, 13(3):46.
- [8] 裴妙荣, 等. 薄层扫描法对四逆汤配伍作用的化学分析[J]. 中成药, 1993, 15(6):33.
- [9] 李泓, 等. 补阳还五汤治疗中风的研究进展[J]. 中成药, 1997, 19(11):42.
- [10] 朱晓薇. 二至丸及其方药组成的研究进展[J]. 中成药, 1994, 16(10):46.
- [11] 季宇彬, 等. 补中益气汤对环磷酰胺抗癌活性和毒性的影响[J]. 中国中药杂志, 1989, (3):48.
- [12] 王林, 等. 三黄片对胃肠运动、抗炎抑菌作用的研究[J]. 中成药, 1992, 4(6):30.
- [13] 文小平, 等. 白虎汤的现代临床新用[J]. 中成药, 1994, 16(3):49.
- [14] 毛平, 等. 泻心汤的临床新用. 中成药, 1994, 16(3):49.
- [15] 周洪雷, 等. 高效毛细管电泳测定黄连、肉桂配伍前后黄连主要生物碱的含量[J]. 中国中药杂志, 1999, 24(5):308.
- [16] 林似兰, 等. 大黄、黄连、黄柏、黄芩在复方汤剂中的反应研究—配伍变化对有效成分溶出率的影响[J]. 中草药, 1989, 20(6):10.
- [17] 杨卫贤, 等. 白头翁汤中药配伍对化学成分的影响[J]. 中国中药杂志, 1991, 16(10):604.
- [18] 野口卫著(胡宝华译) 汉方制剂分析技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1986. 39, 152, 192, 187.
- [19] 王浴铭, 等. 黄连配伍吴茱萸对黄连中主要化学成分的影响[J]. 中国中药杂志, 1994, 19(2):115.
- [20] 王新宏, 等. 佛手散分煎与合煎的化学成分比较[J]. 中成药, 1996, 18(12):34.

作者简介

周洪雷, 男, 1968 年生. 1990 年本科毕业于山东中医药大学, 1998 年毕业于北京中医药大学中药化学专业博士研究生. 现工作于山东中医药大学中药学院中药化学教研室(邮编: 250014), 副教授。

张义虎, 工作于山东省章丘市中医医院。

唐爱卿, 工作于山东省寿光市人民医院。

赵童溪, 工作于济南市长虹医院。

(收稿日期: 2001-04-12)

本文编辑: 白玉金

中医药抗肿瘤转移治疗的策略

王志学 徐功立 焦中华

摘要: 结合肿瘤转移的现代研究, 探讨中医药抗肿瘤转移的治疗思路与方法。认为中医药抗肿瘤转移的治疗应着眼于提高机体免疫功能, 改善血液高凝状态及微循环障碍, 控制血栓形成, 减轻组织水肿, 增强药物直接抑杀癌细胞的作用, 同时将肿瘤转移的病机归结为虚、瘀、毒、痰、湿等方面, 提出了中医药抗肿瘤转移治疗的主要方法为扶正培本法、活血化瘀法、清热解毒法、化湿利水法、软坚散结法、以毒攻毒法等, 并对当前抗肿瘤转移研究中存在的问题进行了分析。

关键词: 肿瘤转移 预防与控制 中医药疗法 思路与方法

中图分类号: R24 R28 R730.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1007-6468(2001)05-0059-03

转移是癌症治疗的主要障碍, 控制转移是决定癌症患者预后的关键因素^[1]。近年来, 国外在肿瘤转移研究上取得了较大进展, 阐明了转移的某些具体环节和机理, 研制出预防转移的药物, 如丙亚胺、碳酰胺-氨基-咪唑等, 但至今尚无一种广泛用于临床预防转移的药物。因此, 积极探讨中医药预防肿瘤转移治疗的思路与方法, 努力开发防止转移的中药具有重要意义。本文结合现代医学对肿瘤转移研究的进展及中医药治

疗肿瘤的某些成果, 仅就中医药抗肿瘤转移的治疗思路、治疗方法及研究中存在的问题, 浅谈个人的认识和设想。

1 现代医学对肿瘤转移的过程、相关因素的阐明及治疗策略的提出, 为中医药抗肿瘤转移治疗提供了研究思路

现代医学认为, 肿瘤转移是一个十分复杂、多步骤的连续过程, 包括癌细胞从原发肿瘤脱落, 侵袭邻近组织, 进入循环系统、穿透基底膜, 浸润周边组织, 在继发部位生长形成转移瘤。其中, 运动

因子及其受体、基质降解酶、转移的信息传导、癌基因缺陷、转移相关基因和转移抑制基因(NM23 等)都涉及转移过程, 而针对转移不同环节制定各种治疗方法, 包括抗迁移机制、抑制细胞外基质的降解、抗粘附、阻断信息传递、抑制血管生成等已取得成效。

肿瘤转移机制固然复杂, 但可以认为转移克隆形成是肿瘤与宿主间一系列相互作用的复杂结果, 既包括了肿瘤因素, 如恶性肿瘤细胞的生物学特征, 也包

括了宿主因素,如器官组织的微环境对肿瘤细胞生长所具备的条件以及器官组织所产生的调节作用。肿瘤发生至转移形成并非轻而易举,有实验表明,每克瘤组织 24h 可向血中释放 $(3.2 \cdot 1.4) \cdot 10^6$ 的瘤细胞,但最终能存活并形成转移瘤的不足 1%^[2]。瘤细胞一旦进入脉管,必须逃逸宿主免疫细胞的攻击和血压、血液旋流的物理性冲击等,绝大部分瘤细胞会死亡。分析血液和淋巴循环中不利于肿瘤细胞生存的条件(微循环结构、功能、凝血、抗凝因素等),寻找宿主血液循环中可靠借助的抗转移因素,如免疫活性细胞(NK 细胞、巨噬细胞、杀伤性 T 细胞等),升和和应用患者自身存在的免疫系统,在当今抗肿瘤转移治疗策略中具有良好、广泛的应用前景,也为中医药的抗肿瘤转移治疗提供了思路与线索。

2 祖国医学对肿瘤转移的病因病机认识

《灵枢·百病始生》篇云:“留而不去,传舍于胃肠之外,募原之间,留着于脉,稽留而不去,息而成积。”留者,瘤也。此(可能)为祖国医学对肿瘤转移的最早记载。历代医家对转移的病机认识,主要包括气滞、血瘀、痰凝、毒聚和正气内虚等方面。现代中医学者结合西医研究成果,对肿瘤转移复发的病因病机有了新的认识。上海龙华医院肿瘤科徐振晔等认为,免疫功能低下是恶性肿瘤复发、转移的关键,中药扶正则可提高瘤症免疫功能和减少肿瘤细胞表面活性物质^[3]。邱佳信等认为消化道肿瘤处于脾虚状态特别多,健脾益气则可控制肿瘤的转移复发^[4]。北京中医院郁仁存认为,肿瘤转移复发与人体脏腑功能减退、气血阴阳失调、正气亏虚以及机体抗病能力降低等内环境失去平衡有关,并认为瘀血内阻(类似于现代医学的血液高凝状态)是癌复发、转移的重要因素,活血化瘀药物对防止复发转移具有重要意义^[5]。刘宇龙等认为复发与转移因素中,正气亏虚、正不抑邪是决定因素,加之痰、瘀、毒相互胶结,肝郁脾虚促进了转移的发生。故将扶正培本、祛邪攻毒、化痰散瘀、疏肝解郁诸法有机结合,将更为有效地控制癌的复发和转移^[6]。

3 中医药抗肿瘤转移治疗的方法

3.1 扶正培本法 癌症患者免疫功能低下,使免疫活性细胞难以识别、杀灭存在于血液微循环中具有转移能力的癌细

胞,导致转移的形成。扶正培本药物能够调节机体免疫功能,提高机体各种抗癌细胞、因子活性,主要包括提高巨噬细胞的吞噬功能、激活淋巴细胞活性,提高 NK 细胞、LAK 细胞活性等,从而增强免疫细胞及因子对血液中癌细胞的攻击能力,尽可能地多杀灭癌细胞。另外,组织局部免疫功能的增强,可减少从原发灶脱离并进入循环中的癌细胞数量,从而控制或减缓转移灶的形成和发展。扶正培本药物还具有改善骨髓造血功能,提高内分泌液体的调节功能,调节细胞内 cAMP 含量及 cAMP/cGMP 的比值等作用,从而影响肿瘤细胞生长所必需的条件。因此,扶正培本法是中医药抗转移治疗最为重要的方法。此法可贯穿于肿瘤防治的全过程。具体方法包括益气补血、养阴生津、滋阴填精、温阳补肾、健脾养胃、柔肝养肝等,重点在于健脾益肾。

3.2 活血化瘀法 有关肿瘤血瘀证的研究已证实,肿瘤患者存在着血液粘滞度增高、血液流变性异常及微循环障碍等病理性改变。血液高凝状态的存在,使微血管内容易形成包括癌细胞在内的微血栓,从而使癌细胞被化学药物、免疫活性细胞杀灭。在转移过程中瘤细胞与毛细血管内皮的粘连、转移灶内新生血管的形成也和血液高凝状态有关。血小板在血栓形成中占重要地位,它的聚集对癌转移的发生有促进作用。活血化瘀药物具有直接抑杀肿瘤细胞、改变血液流变性、降低血粘度、抗凝、抑制血小板活性、促纤溶、抗血栓、消除微循环障碍的作用,可使癌细胞处于抗癌药物及机体免疫功能监控之下。因此,活血化瘀法亦是抗转移治疗的重要方法之一。

3.3 清热解毒法 恶性肿瘤,特别是中晚期有转移者常见发热、肿块增大、局部灼热、疼痛、口渴、便秘、舌红苔黄、脉数等症,皆属邪热瘀毒之候,治疗当以清热解毒为法。现代研究证实,某些清热解毒方药具有抗癌作用,如半枝莲、白花蛇舌草、冬凌草等可直接或间接抑杀癌细胞。一般清热解毒药物有抗菌消炎、解热及改善症状作用。故清热解毒法亦为抗转移治疗的重要方法。

3.4 化湿利水法 基础研究发现,组织水肿是肿瘤侵袭、转移的常见现象。一方面瘤体组织水肿,瘤细胞间凝聚力下降,有利于瘤细胞脱离母体中进入运转过程;另一方面,健康组织水肿可使纤维

成分分开,组织间隙加宽,组织结构抵抗力减弱,有利于转移来的瘤细胞侵袭和占据。应用健脾化湿、利水消肿药治疗水湿诸症能够减少组织水肿,可能为抗转移治疗提供一有效途径。因此,化湿利水法在抗转移方面值得深入研究。

3.5 软坚散结、以毒攻毒法 其作用机理主要是直接抑制、杀伤癌细胞,应用这类中药有可能使肿瘤细胞在转移运转过程中被直接杀灭。一些中药还能激活巨噬细胞,促进其吞噬功能以减少转移机会。

肿瘤转移病机复杂,属多系统、多组织,多器官受累,寒热交错,虚实夹杂,故抗转移治疗需以上诸法配合应用,而以扶正培本法为基础。

4 中医抗肿瘤转移治疗研究面临的问题

临床有效而又能被实验所证实的防转移药物应具备的两个基本条件^[7]。目前,中医药防转移的临床研究存在着较大的难度。其一,临床设计一般要求样本大,观察时间长。其二,转移相关因素复杂,即使是分期和病理类型相同的肿瘤,其转移情况也和手术方式、术后综合治疗的种类、时间、剂量、疗程、自身状况等因素有关,因此,做到前瞻性的配对观察也是颇有难度的。其三,转移灶的监测是临床研究抗转移的首要指标,转移灶出现的时间、部位、病理类型,特别是微小转移灶的出现,需要先进的仪器设备进行及时检测,患者的接受程度也给具体操作带来了困难。正因如此,抗转移的临床研究起步较晚,中医这方面的临床报道更少。笔者以益气活血、解毒散结为法组织进行的抗肿瘤术后转移的研究已取得阶段性的进展^[8],但仍有诸多问题须进一步深入分析和讨论。

近年来中医药抗转移的实验研究进行的较多,亦取得了一定的成绩,但防转移实验研究只是研究转移的一个环节,能说明的问题有限,尚不能仿制出转移的全部过程,许多临床未见转移部位还未建立动物模型。另外,实验研究的结果并不一定与临床结果相符合。如有人动物实验证实,某些活血化瘀药物(如丹参)能促进癌细胞的转移和扩散,但此观点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形成有抑制或延缓作用。因此,实验研究与临床研究应密切结合,有的放矢,勿生搬硬套。

目前,现代医学对肿瘤病因、发病机理的研究,正从分子生物学、癌基因和抑癌基因方面日趋深化,应用现代科研的手段和方法来研究中医药对癌细胞恶性表现的诸方面,靶细胞的酶系改变,癌基因和抑癌基因的影响,细胞核内 DNA、RNA 的影响以及诸多免疫因子的调节作用,将对阐明中医药抗肿瘤、抗转移的药理作用和疗效机理有极大促进作用。

参考文献

- [1] 孙妲亮. 抗肿瘤转移及治疗研究进展[J]. 国外医学肿瘤分册, 1996, 23(4): 203.
- [2] Botta J A. Cancer cell invasion and metastasis. Scientific American, 1992, (2): 34.
- [3] 徐振旺, 刘嘉福, 韩明权, 等. 中医阴阳平衡法治疗癌症[J]. 上海中医药杂志, 1992(3): 10.
- [4] 邱佳信, 贾笃生, 杨金坤, 等. 健脾为主治疗晚期胃癌的探讨[J]. 中医杂志, 1992, (8): 471.
- [5] 郁仁存. 肿瘤研究[M]. 上海: 上海科技出版社, 1991. 12.
- [6] 刘宇龙, 于雪梅. 癌复发与转移的病机及中医治疗探讨[J]. 山东中医杂志, 1995, 14(10): 435.
- [7] 李佩文. 中药预防肿瘤转移的临床及基础研究[J]. 中国中医药信息杂志, 1996, 3(12): 27.
- [8] 王志学, 焦中华. 消瘤平转移合剂抗肿瘤术后转移的临床与实验研究[J]. 山东中医药大学学报, 1999, 23(4): 213.

作者简介

王志学, 男, 1971 年生. 1998 年毕业于山东中医药大学, 获医学硕士学位. 现工作于山东省立医院(邮编: 250021).

徐功立, 工作于山东省立医院, 教授, 主任医师, 博士生导师.

焦中华工作于山东中医药大学附属医院, 教授, 主任医师, 博士生导师.

(收稿日期: 2001-10-15)

本文编辑: 贾林山

天麻钩藤饮的临床及药理研究进展

唐爱卿 刘炳周

中图分类号: R289.3 R285.6 文献标识码: A 文章编号: 1007-6468(2001)05-0061-02

天麻钩藤饮方出自近代, 胡光慈《杂病证治新义》, 由天麻、钩藤等药组成, 具有平肝熄风、清热活血、补益肝肾之功效, 为治疗高血压病属肝阴偏亢、肝风上扰之方, 后人对其临床及药理方面进行了诸多的开拓与研究, 增加了其应用价值, 现将近几年的研究进展简述之。

1 临床方面

1.1 急性脑梗塞 沈敬鸿等^[1]用天麻钩藤饮治疗急性脑梗塞 60 例, 结果治愈 42 例, 好转 14 例, 未愈 4 例, 总有效率达 93.33%。

1.2 糖尿病高血压 智焕杰等^[2]曾利用天麻钩藤饮与依那普利联合应用治疗糖尿病高血压, 将病例分成三组: A 组服用天麻钩藤饮(I), B 组服用依那普利(II), C 组服 I + II, 结果 B 组优于 A 组, C 组优于 A 组和 B 组, C 组血清血糖明显降低, 血压均匀降至正常, 而血脂无变化, A、C 组未见不良反应。

1.3 癫痫 陈绮娜等^[3]曾用天麻钩藤饮治疗小儿头痛型癫痫, 取得良好疗效。

1.4 高血压心脏病 陈红等^[4]用天麻钩藤饮治疗高血压性心脏病取得满意效果。

1.5 眩晕 朱成兰等^[5]用天麻钩藤饮加减治疗肝阳不足、肝阳上亢、肝风内动之眩晕证, 治疗总有效率达 93%。

2 药理研究方面

2.1 处方药理研究 陈玉兴等^[6]曾进行过天麻钩藤饮分煎与合煎的药理作用比较研究, 对比分煎与合煎对大鼠血液流变学、血小板聚集、小鼠毛细血管通透性、自主活动、戊巴比妥钠睡眠作用的影响。结果表明, 对血瘀大鼠血浆比粘度影响分煎优于合煎, 其余指标均无显著意义。

2.2 药效学研究 潘克英等^[7]曾进行过针刺足三里和灌服天麻钩藤饮对高血压大白鼠的实验治疗比较研究, 他们用“两肾一夹”法制高血压模型, 分别以上方治疗 10d, 测尾动脉血压及心率, 计算 P 值, 结果: 治疗组与模型对照组比较, 血压有显著差异 ($P < 0.01$), 与正常组比较差异不显著 ($P > 0.05$), 推断其降压作用可能与扩张外周血管有关。

2.3 药物动力学研究

2.3.1 镇痛方面 天麻钩藤饮对醋酸所致小鼠抗体反应具有一定抑制作用, 且成明显量效关系, 最低起效剂量为 0.42g/kg, 消退半衰期为 0.51h, 效应维持时间为 4.3h, 体存血药浓度达峰时间为 0.94h^[8]。

天麻钩藤饮对肝阳上亢证头痛患者具有镇痛与提高痛阈的作用, 并在一定剂量范围内呈量效关系^[9]。镇痛反应的最低起效量为 0.098g/kg, 效应消退半衰期为 0.637h; 消退速率常数为 1.088, 效应维持时间为 3.69h; 提高痛阈的最低起效量为 0.142g/kg, 其余相应为 0.786h, 0.882h, 0.607h, 表明为维持有效血药浓度, 提高该方镇痛疗效, 应缩短给药间隔时间。

2.3.2 镇静方面 天麻钩藤饮对戊巴比妥钠致小鼠睡眠时间具协同作用, 且成明显量效关系, 最低起效量为 0.26g/kg, 消退半衰期为 0.77h, 效应维持时间为 16.06h, 体存血药浓度达峰时间为 2.10h^[9]。

赵智强等^[10]做过天麻钩藤饮对小鼠自发活动抑制作用的药效动力学研究, 探讨了其体内过程, 并求得各方程及相应参数, 结果表明天麻钩藤饮起效剂量较低, 作用半衰期亦较短, 提示在用于临床镇静治疗时, 可降低给药量, 并缩短给药间隔时间。