

活血化瘀药物对肿瘤转移影响的研究进展

★ 宋春燕 (浙江中医药大学 2004 级硕士研究生 杭州 310053)

关键词:血瘀证;活血化瘀药;肿瘤转移

中图分类号:R 73-37 文献标识码:A

恶性肿瘤是当今危害人类生命健康的重要疾病之一,而转移是肿瘤生物学行为最本质的特征,影响着恶性肿瘤的治疗和预后。科学发展到今天,尚未发现一种可广泛应用的抗肿瘤转移药物,因此,在肿瘤的治疗过程中,积极探讨防治肿瘤转移的中医思路和开发防治肿瘤转移的中药药物已经成为一个重要的课题。历代医家对转移的病机认识,不外乎气滞、血瘀、痰凝、毒聚、正虚等方面。其中气血瘀滞是肿瘤及肿瘤转移的重要病因病机,临床实践也证明血瘀类型占肿瘤病人中的多数。现将活血化瘀药对肿瘤转移影响的研究叙述如下:

1 血瘀证与肿瘤及肿瘤转移

《黄帝内经》对某些肿瘤的病因病机作了阐述,如“喜怒不适……寒温不对,邪气胜之,积聚已留”,“隔塞闭绝,上下不通,则暴忧之病也。”说明了内伤七情,外感六淫,人体气血郁滞不通,均可导致积病的发生。《难经·五十五难》载曰:“气之所积名曰积,气之所聚名曰聚。”说明气血郁滞是肿瘤发病的重要病因病机。

《难经·八难》说:“气者,人之根本也”。《类经·摄生类》也认为:“人之有生,全赖此气”。《素问·八正神明论》说:“血气者,人之神,不可不谨养。”可见气血是人体生命活动不可缺少的基本物质,也是脏腑、经络等组织器官进行生理活动的物质基础。同时气血之间相互依存,相互制约,“气为血之帅”,“血为气之母”,正常情况下气血共同维持着人体的生命活动,若气血失调,气郁不舒,血行不畅,则可导致气滞血瘀,瘀结日久,必成癥瘕积聚。可见气血瘀滞是肿瘤及肿瘤转移的重要病因病机,贯穿于肿瘤发生

发展的全过程。

2 血瘀证与肿瘤血流变学的“高粘滞血症”研究

肿瘤患者血流变学变化特征是血液呈高粘滞状态,出现“浓、粘、凝、聚”改变,与中医血瘀证出现的疼痛、积块、拒按、脉络异常、舌质紫暗或青紫、瘀斑、脉涩等密切相关。王容平^[1]通过对 31 例原发性肝癌有肝硬变患者进行血液流变学测定,发现全血粘度、血浆粘度、红细胞压积、血沉方程 K 值、红细胞电泳、纤维蛋白原值明显高于健康人组(66 例)。认为患者血液处于浓、粘、聚、凝状态是形成肝硬变的病理基础。姜淑梅等^[2]认为血瘀证系血液流动缓慢,滞而不畅,甚或瘀阻,即血液处于浓、粘、聚、凝的高凝状态。这种病理改变是恶性肿瘤患者好发血栓(包括肿瘤血栓和非肿瘤血栓)的重要力学因素。范桂香等^[3]测定了 74 例肺癌患者血小板 α-颗粒膜蛋白(GMP-140)含量,并与 40 例健康人做对照。结果发现肺癌患者血浆 GMP-140 水平高于正常人($P < 0.01$),尤其在肺癌伴转移患者更为明显,且高于肺癌无转移患者($P < 0.05$)。刘永惠等^[4]检测了 77 例原发性肺癌患者血液流变学的指标,结果发现肺癌患者的多项指标较正常人差异有显著性,且肺癌转移患者的血浆粘度、纤维蛋白原较肺癌未转移患者差异有显著性。表明肺癌患者血液处于高凝状态,对肺癌转移起重要作用,并表明肺癌及其转移患者存在着微观血瘀证,为活血化瘀法治疗肿瘤及其转移提供了理论依据。且陈建民等^[5]曾对 440 例患者的血液高凝状态与肿瘤转移的关系作了分析,发现癌症患者血液高凝状态越严重,其发生转移的可能性越大。但赵玉娟等^[6]观察 30 例恶性肿

瘤患者血浆组织型纤溶酶原激活因子(t-PA)和组织型纤溶酶原激活抑制因子(PAI)的活性改变与临床病症的关系,结果却发现30例恶性肿瘤血浆t-PA活性高于对照组1倍以上($P<0.05$),而PAI活性无显著差异($P>0.05$)。提示恶性肿瘤患者血浆t-PA活性明显增高,纤溶功能亢进,血粘度下降,对恶性肿瘤的局部浸润和全身转移有促进作用,故中医治疗应慎用活血化癥攻法。

3 活血化癥药物抗肿瘤及肿瘤转移的作用及机理

目前,多数临床和实验研究证实,活血化癥方药可以通过以下几个方面而发挥抗肿瘤的作用。

3.1 对肿瘤细胞癌基因的表达及DNA合成的影响

肿瘤分子生物学研究表明,肿瘤的形成与转移分别是癌基因与抑癌基因,肿瘤转移基因与肿瘤转移抑制基因共同作用的结果。现已发现ras为与肿瘤转移密切相关的癌基因,另外C-Myc基因也被认为与肿瘤转移有关。袁舒兰等^[7]发现,丹参酮在集落形成实验和H-TdR(氢-胸腺嘧啶核苷)掺入实验中,可抑制ME180肿瘤干细胞生长和DNA的合成,经丹参酮处理的癌细胞C-Myc、HA-ras基因的表达明显降低。流式细胞仪检测显示丹参酮处理组的细胞被阻止于G₀/G₁期,而S期细胞数量明显减少,c-myc癌基因蛋白表达降低,c-fos癌基因蛋白表达明显增加。Iudr掺入法证明丹参水溶性成分(丹参酮11A磺酸钠)可以抑制S180瘤细胞的DNA合成,可在肿瘤细胞的S期对瘤细胞产生细胞毒作用。何金涛等^[8]将体外培养的人肺腺癌细胞(SPCA₁)经无毒剂量(0.5 μg/mL)的丹参酮IIA处理5天后,观察SPCA₁细胞的肿瘤相关基因表达改变,并以全反式维甲酸及顺铂作为对照。结果表明丹参酮IIA可使细胞P₅₃、P₂₁表达显著升高而CDKN₂明显降低。说明丹参酮IIA对SPCA₁细胞增殖具有显著抑制作用,其分子机理可能是丹参酮IIA能显著上调P₅₃、P₂₁表达和下调CDKN₂的表达而抑制DNA的合成。陈晓光等^[9]研究表明:单萜化合物d-宁烯和酚类化合物丹参衍生物的抗肿瘤作用可能与抑制P₂₁^{RAS}蛋白膜结合和增强细胞间隙信息传导功能有关。刘锦荣等^[10]发现川芎嗪体外实验抑制B16-F10黑色素瘤DNA、RNA。

3.2 改善血液流变学,消除微循环障碍

3.2.1 抑制血小板聚集,防止瘤细胞滞留 肿瘤细胞进入血流后,血小板就参与瘤细胞的滞留。肿瘤细胞进入血液循环可通过激活凝血因子,诱导淋巴细胞和白细胞的前凝血质活性,使血小板聚集率增

加。而瘤栓中的血小板一方面可使瘤细胞避免免疫监视,另一方面其释放的血小板源性生长因子PDGF可促进肿瘤微血管的生成,使瘤细胞易于着床生长。崔巍等^[11]以肿瘤细胞-血小板聚集为指标,发现活血化癥药鸡血藤能显著抑制肿瘤细胞-血小板聚集,认为鸡血藤可能有抗肿瘤血行转移的作用。实验证明^[12]毛冬青可抑制凝血酶引起的Ca²⁺内流,抑制血小板钙调素活性,从而降低血小板的聚集;A23187是钙离子载体可使细胞膜和细胞内钙贮池对Ca²⁺通透性增加。刘锦荣等^[10]报道,川芎嗪连续使用18天可明显降低肺转移小鼠血浆TXA₂(血栓素A₂)含量,表现出显著地抗B16-F10黑色素瘤肺转移的作用。丹参注射液则能促进牛内皮细胞分泌纤溶酶原激活物,提高PGI₂的含量。还可抑制TXA₂合成酶的活性,减少TXA₂的合成^[13]。

3.2.2 降低纤维蛋白含量,增加纤维蛋白溶解,抑制肿瘤细胞的侵袭粘附 研究表明,肿瘤细胞在转移的早期必须依靠多种蛋白酶,降解细胞外基质和基底膜;随后,肿瘤细胞借助不同的粘附分子作用产生的外力和自身的一些运动相关蛋白而脱离原来的组织,侵入血管或淋巴管内并游向远处器官和组织,此时粘附分子协助肿瘤细胞附壁并最终游出血管或淋巴管,故细胞粘附是肿瘤转移的重要环节之一。而活血化癥药可通过降低纤维蛋白含量,增加纤维蛋白溶解,抑制肿瘤细胞的侵袭粘附。张玉五等^[14]对35例恶性淋巴瘤患者检测发现其血浆蛋白明显高于对照组,且血浆蛋白浓度与疗效呈负相关。并使用丹参-COP方案治疗恶性淋巴瘤,发现患者血浆纤维蛋白原明显降低。提出丹参的抗癌机理与其对肿瘤宿主的凝血-纤溶-血小板系统紊乱造成的纤维蛋白原血症有调整作用有关。张培彤等^[15]用不同浓度的丹参酮IIA及其它活血药分别处理高转移人巨细胞肺癌PGCL₃细胞和低转移人肺腺癌PAa细胞。观察PGCL₃和PAa细胞单独或与血小板作用后对纤维粘连蛋白的粘附和Boyden小室的侵袭改变。结果发现丹参酮IIA在不同程度上抑制PGCL₃细胞的粘附并抑制PGCL₃细胞对Boyden小室的侵袭。丹参酮IIA还抑制血小板与PGCL₃和PAa细胞侵袭的协同作用。孙婧璟^[16]等观察丹参对早期和晚期肝癌切除术后转移复发的影响,发现丹参可抑制SMMC-7721细胞的侵袭和黏附能力,防止肝癌切除术后的转移复发。黄孔威等^[17]发现,S₁₈₀实体瘤小鼠纤维蛋白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明显降低,改善其高纤维蛋白血症。

3.3 提高机体的免疫功能

随着肿瘤组织中的血管生成,大量的肿瘤细胞进入血液。然而,大部分的肿瘤细胞将在循环系统中死亡,只有约 0.01% 的肿瘤细胞能够在血流中生存并可能形成继发的转移灶。可见,宿主的免疫系统对循环中的肿瘤细胞的具有强大的杀伤作用。但肿瘤可产生免疫抑制因子或诱导免疫抑制细胞的出现,使宿主的免疫系统受损或处于免疫抑制状态。研究证明川芎的有效成分川芎嗪能显著抑制 B16-F10 黑素瘤的人工肺转移,并认为可能是通过增强 NK 细胞活性而发挥作用的^[10]。血府逐瘀汤能抑制肿瘤生长、转移和提高免疫机能(刺激 T 淋巴细胞、IL-2、IFN 等细胞因子)^[18]。赤芍的有效成分赤芍 801 具有改善荷瘤小鼠高血粘度,减轻癌组织缺氧状态,增强机体防御功能,抗肿瘤转移等作用^[19]。

3.4 增效减毒作用

活血化瘀药与放化疗同用可产生增效减毒作用,而一些活血化瘀药物虽然在单药应用时对肿瘤转移无或有明显促进作用,但当与放化疗同用时却可表现为抑制作用,傅乃武^[20]研究发现当丹参注射液 4.5~9.0 g/kg 时对 S-180 瘤组织内 DNA 含量一般无明显影响,但当与小剂量 CTX 合用时,部分实验中看到了协调作用,使瘤组织内 DNA 含量明显减少。黄孔威等^[17]研究证明赤芍单用可促进转移,与小剂量 CTX 合用则减少 Lewis 肺癌的转移。

4 有关活血化瘀药对肿瘤转移抑制作用的争论

多数研究表明活血化瘀药可以通过以上作用抑制肿瘤的转移,但也有学者认为活血化瘀药物对肿瘤转移有促进作用。傅乃武等^[20]应用复方丹参注射液对接种 Lewis 肺癌的 C₅₇BL 小鼠进行腹腔注射(9.0 g/kg),结果表明,丹参对此种肿瘤的自发性肺转移有明显的促进作用。从尾静脉注入 1×10^5 Walker 256 癌细胞的大鼠在注射复方丹参注射液 20 g/kg 后,肺部转移率明显增加。他们还观察到丹参注射液(4.5 g/kg)对小鼠脾脏玫瑰花形成细胞有明显抑制作用,且注射丹参注射液后,⁵¹Cr 标记瘤细胞在肺部的阻留减少,肺外阻留增加,尤其可在血液中较长时间内维持较高水平,证明丹参对 Lewis 肺癌自发转移及静脉注入瘤细胞后血行扩散都有明显促进作用,同时通过观察丹参对小鼠玫瑰花形成细胞及对抗红细胞血凝抗体的影响表明丹参对 T 细胞活性和 B 细胞功能有抑制效力。丁罡等^[21]观察丹参、赤芍对大鼠 Walker256 癌肝转移的影响,检测血清血管内皮细胞生长因子(VEGF)的表达和肿瘤组织血管密度,显示丹参、赤芍可增强实验大鼠

VEGF 的表达及血管形成,促进肿瘤侵袭和转移的发生。李学汤等^[22]用活血化瘀药物对小鼠肝癌细胞形成的肺转移进行了初步实验观察,所用药物除川芎嗪可能有抗转移效果外,绝大多数该类药均有促进转移作用。

针对以上两种不同的结论,也有研究认为活血化瘀方药对肿瘤转移无明显影响。刘明章等^[23]报道丹参酮 11-A 磺酸钠对 Lewis 癌的生长及转移都不表现为促进作用。谷铎之等^[24]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化疗组无明显差异。陈刚等^[25]观察丹参注射液对小鼠 Lewis 肺癌生长和转移及肿瘤血管生成的影响时,采用 C₅₇BL 小鼠 Lewis 肺癌模型,分别用丹参注射液 5、10、20 g/(kg·d),共 21 天,检测小鼠 Lewis 肺癌移植瘤体积、质量、肺转移灶数、肿瘤微血管密度(MVD)和血管内皮生长因子(VEGF)的表达。结果与模型组相比,丹参组小鼠 Lewis 肺癌移植瘤的体积、质量、肺转移灶数、肿瘤 MVD 和 VEGF 的表达均与模型组比较差异无显著性。显示丹参对小鼠 Lewis 肺癌移植瘤的生长和转移无明显影响。

争论原因考虑是由于血瘀证虽然存在于肿瘤发展的各个不同阶段,但不同阶段具有不同程度的血瘀证存在,且活血化瘀类药又分为和血、活血、破血等不同种类,因而不同阶段使用活血化瘀药对肿瘤的影响结果亦有不同,实验研究中由于实验手段、方法、所选动物不同也可能出现不同结果。再者许多单味药由多种的化学成分组成,这些成分有可能会发挥相反的作用,用于临床及试验时,哪种成分占首要地位则表现相应作用,因此临床用药应根据需要,辨证合理用药。

5 小结

综上所述中医学中的血瘀证与肿瘤患者所出现的“浓、粘、凝、聚”的血流变学改变存在密切的关系,血瘀证存在于肿瘤发生发展的整个过程中,因此在活血化瘀法贯穿于肿瘤治疗的整个过程。多数临床及实验均已显示活血化瘀法对肿瘤转移有抑制作用,但部分学者认为其有相反的作用或无明显作用。因此在临床应用活血化瘀药物时应在明确辨证的情况下合理应用,并在活血化瘀的基础上配合其他疗法,合理配伍应用,方能起到预期目标。

参考文献

- [1]王容平.原发性肝癌的肝癌线流变学关系初探[J].中西医结合杂志,1987,7(12):734~736
- [2]姜淑梅.原发性肺癌 30 例的血流变学观察[J].哈尔滨医药,

针刺内关治疗早搏研究概况

★ 于慧娟 (山东中医药大学 济南 250014)

★ 指导:谭奇纹 王锐 (山东中医药大学 济南 250014)

关键词:内关;早搏;综述

中图分类号:R 246.1 文献标识码:B

近年来,抗心律失常药物广泛应用于临床,但抗心律失常的药物具有负性肌力、负性传导作用,尤其是 Ib、Ic 类抗心律失常药物致心律失常的发生日益增多^[1]。我们在临床中发现针刺内关穴可产生辅助抗心律失常药物的作用,并且内关穴本身对心律失常具有治疗作用,现就针刺内关穴治疗早搏的研究归纳如下:

究归纳如下:

1 针刺治疗

高氏等用心电图作为指标,针刺治疗早搏 42 例,选穴内关、神门、夹脊胸 4~5(或心俞、厥阴俞),每次选用 1~2 穴。心气虚型加膻中或足三里;气阴两虚型加三阴交,或安眠,或肾俞;心脉痹阻型加膻

1998(2):24

- [3]范桂香,袁育康,刘永惠,等.肺癌患者血浆中血小板 GMP-140 的测定[J].西安医科大学学报,1996,17(2):182~184
- [4]刘永惠,邓景元,杨晓峰,等.肺癌及其转移患者微循环瘀证的临床研究[J].河北中医药学报,2003,18(2):1~3
- [5]陈建民.癌症患者血液高粘状态与活血化瘀治疗[J].中西医结合杂志,1985,5(2):89~91
- [6]赵玉娟,吴胜群,徐新女,等.血瘀证患者血浆组织型纤溶酶原激活因子与组织型纤溶酶原激活抑制因子活性改变的观察[J].中西医结合实用临床急救,1996,3(9):392~394
- [7]袁淑兰.丹参对人肝癌细胞某些表型的逆转作用[J].肿瘤,1997,17(5):268~270
- [8]何金涛,周清华,袁淑兰,等.丹参酮对人肺癌细胞株的增殖抑制作用及其分子机理[J].中国肺癌杂志,2002,5(2):123~125
- [9]陈晓光,大谷周造,李燕,等.d-宁烯、丹参及姜黄素衍生物对 ras 基因产物膜结合和细胞间隙信息传导的影响[J].药学报,1998,33(11):821~827
- [10]刘锦蓉.川芎嗪抗肿瘤转移作用及其机理[J].中国药理学与毒理学杂志,1993,7(2):149~152
- [11]崔巍,徐世杰,藤静茹,等.活血化瘀中药抑制肿瘤细胞-血小板聚集的实验研究[J].中国中医基础医学杂志,1997,3(1):27
- [12]汪钟.活血化瘀中药对血小板功能调节的机理[J].中国中西医结合杂志,1992,12(9):567~568
- [13]顾杨洪.丹参和丹参素对牛内皮细胞抗凝和纤溶功能的影响[J].上海第二医科大学学报,1990,10(3):108~111
- [14]张玉五.丹参对恶性淋巴瘤患者高血浆纤维蛋白原的影响[J].

中西医结合杂志,1988,8(10):607

- [15]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[J].中国中西医结合杂志,1999,19(2):103~105
- [16]孙婧琛,周信达,刘银坤,等.丹参对肝癌转移复发防治作用的研究[J].中国中西医结合杂志,1999,19(5):292~295
- [17]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[J].中华肿瘤杂志,1983,5(1):24~27
- [18]麦国丰,缪景霞,张罗生,等.血府逐瘀汤对兔肿瘤抑瘤作用和对荷瘤小鼠免疫功能影响的实验研究[J].交通医学,2001,15(3):253~254
- [19]胡素坤,李晓琳,王少君,等.赤芍 801 抗肿瘤作用的实验研究[J].中国医药学报,1990,5(3):22~26
- [20]傅乃武,范贤骏,王永泉,等.丹参对实验肿瘤生长和转移的影响及原理的初步探讨[J].中华肿瘤杂志,1981,3(3):165
- [21]丁昱,宋明志,于尔辛,等.丹参、赤芍对大鼠 Walker256 癌肝转移影响机制的研究[J].中国癌症杂志,2001,11(4):364~366
- [22]李学汤.几种活血化瘀药物对小鼠肝癌细胞形成肺癌转移影响的初步实验观察[J].中医杂志,1980,21(8):75
- [23]刘明章,黄贻穗,肖伟琪,等.丹参酮 11-A 磺酸钠对 Lewis 癌无促进生长与转移作用[J].中国药理学报,1991,12(6):534
- [24]谷铎之.鼻咽癌放射治疗并用中药疗效初步总结[J].全国第一次活血化瘀学术会议论文汇编,1982,80
- [25]陈刚,徐晓玉,严鹏科,等.川芎嗪和丹参对 Lewis 肺癌生长的抑制作用与抑制血管生成的关系[J].中草药,2004,35(3):296~299

(收稿日期:2006-11-14)