

中医药治疗骨肉瘤研究进展

★ 李德华 刘明轩 李琦 (上海中医药大学附属普陀医院 上海 200062)

摘要:骨肉瘤是较常见的中医骨病,该病好发于青少年长骨时期,起病时无典型的临床症状,恶性程度高,短期内死亡率也很高,中医中药在治疗骨肉瘤方面积累了大量经验,对骨肉瘤有关中医药临床治疗及实验研究进行了概述。

关键词:骨肉瘤;中医药疗法;综述

中图分类号:R 273 **文献标识码:**A

骨肉瘤是最常见的原发恶性骨肿瘤,好发于青少年,多发于长骨两端,患者一旦发病,从发现到确诊一般已经处于中晚期,手术治疗机会大大减少,而仅限于化疗,但是化疗毒副作用大,从而使一部分患者倾向于中医药治疗或中医辅助治疗,使得中医药在治疗骨肉瘤方面有一定的发展空间。

中医在其治疗上积累了大量而丰富的经验,现将近年来中医药治疗骨肉瘤临床及实验研究进展情况综述如下。

1 辨证治疗

中医从整体观念出发,将骨肉瘤的病因归纳为内因、外因和不内外因,认为其发病机理是肾气亏虚,肾精亏损,劳倦内伤,骨髓空虚,毒邪乘虚而入,尤以寒邪热毒等邪陷肌肤,毒攻于内,伤筋蚀骨,或暴力损伤骨骼,气滞血凝,经络受阻,日久不化,蕴结成毒,耗伤阴液,腐骨蚀髓,聚结成瘤^[1];或由于肾气不足,骨无营养,寒湿之邪侵袭,痰浊蕴阻骨骼积聚日久,以致瘀血毒邪凝滞,络道阻塞聚而形成发为骨瘤^[2]。所以治疗上宜标本同治,虚实兼顾。

潘万刚^[3]以活血化瘀、清热解毒、软坚散结、补肾健腰为治法,拟三棱祁甲汤治疗骨肉瘤,随访1年生存率为90.9%,2年生存率为81.8%,3年生存率与2年生存率无差异,而且服用三棱祁甲汤无并发症,常见的毒副作用经对症处理后缓解,无骨髓抑制发生。古建立^[4]以补肾健脾、软坚散结、祛痰破瘀法,拟化岩胶囊一方,临床疗效观察结果表明化岩胶囊对骨肉瘤体积有一定作用,对提高患者生活质量、提高患者生存率有显著作用,所以化岩胶囊可以作为骨肉瘤的辅助用药使用。黄金昶^[5]以补肾温阳、解毒除湿通络法组方,以熟地、菊花、补骨脂、骨碎补、鳖甲、露蜂房等药为主,根据肿瘤所处肢体位置

加减用药,并加服骨瘤消胶囊,随访结果显示1年生存率为89.6%,2年生存率为57.3%,3年生存率37.3%,未见局部复发病例,患肢功能评价结果除截肢病例外,患肢功能显著恢复,随访还显示本方法的止痛效果比较好。龙善甫^[2]以温肾散寒、活血化瘀、软坚散结之法选用阳和汤加味并对服犀黄丸治疗骨肉瘤,再以舒肝溃坚汤加味并对服小金丸,治疗6个月后拍片显示病变部位骨质基本正常。郑翠娥^[6]以温阳补血、化痰通络、解毒化瘀法治疗骨肉瘤,选用阳和汤加减,服药后疼痛消失者占65%,服药期间原有病灶未见扩大及转移病例占57.5%,结果表明效果良好。王雷鸣^[7]以补肾壮阳、生精补髓、和胃健脾之法,拟参鹿癆疽丸一方治疗骨肉瘤,结果显示加服中药后患者血清TNF、IL-6、CRP三项指标明显下降,其中TNF、CRP降至正常,证明参鹿癆疽丸对骨肉瘤的干预治疗有明显效果。

由此可见,中医药治疗骨肿瘤有明显疗效,费用低廉,并可以减少化疗的副作用,提高生活质量,因而具有十分广阔的开发前景。但目前很多的临床报道,多是个人经验或个案报道,缺乏严格的科研设计,诊断疗效标准不能完全统一,也没有统一的辨证分型,其结果不能完全令人信服。因此应该进一步规范临床诊疗方法,制定切实可行的、统一的辨证治疗规范,对不同的证型、治法、方药及结果给予系统的研究。

2 中西医结合治疗

当前骨肉瘤的治疗上,手术和化疗仍然占主导地位,手术技术的提高和化疗的规范化使骨肉瘤患者的长期生存率有所提高,但是化疗的副作用很明显,如胃肠道反应、内脏损坏、骨髓抑制等等,中西医结合治疗可以很好地解决这些问题。

中西医结合治疗骨肉瘤,当前临床研究主要集中于中药对骨肉瘤化疗增敏作用和防治化疗副作用的研究上^[8]。中医药在对局部病灶的处理上不及西医的效果那么明显,但是中医药对调整患者的全身状况,纠正脏腑失调,增强化疗和手术效果,减轻化疗的毒副作用,增强患者自身的免疫力,从而提高生活质量及生存率都有独到之处,弥补西医只重视局部而忽视整体的弊端。

修忠标等^[9]使用金克槐耳颗粒口服,观察此药对阿霉素、顺铂、异环磷酰胺连用化疗方案增敏的作用,观察治疗前后肿瘤的大小、T细胞亚群(CD_3 、 CD_4 、 CD_8 、 CD_4/CD_8)和骨髓抑制程度的变化。结果显示治疗组加用金克的缓解率较单用化疗药组有显著性差异,提示金克有较好的抗肿瘤作用;检测结果显示治疗组化疗后 CD_3 、 CD_4 水平明显高于对照组,提示金克有增强机体免疫功能作用;治疗组Ⅱ度以上骨髓抑制发生率较对照组低,差异有统计学意义,说明金克有降低毒副反应和提高白细胞的作用。熊进等^[10]以益气固脱、养阴生津、大补元气法,药用参麦汤,配合骨肉瘤术后化疗,观察对患者骨髓抑制和免疫球蛋白的影响,检测结果显示加用中药治疗组在防治白细胞减少及升高免疫球蛋白方面明显优于单用化疗药组。董德全等^[11]以香砂六君子汤为主加补肾中药组成甘露Ⅰ号汤剂,配合大剂量甲氨喋呤化疗治疗成骨肉瘤,整个治疗过程中,患者一般情况好,营养良好,消化道反应轻微,多次检查血象、肝、肾功能、胸片等均正常。刘家骥等^[12]根据中医辨证论治与西医辨病相结合的原则,针对不同的化疗药使用止呕开胃、升血保肝方(在顺铂化疗时使用),和清热凉血、升血保肝方(氨甲喋呤、长春新碱化疗时使用)。

在立法用药上既坚持中医辨证论治,又考虑西医辨病用药,并将二者有机结合起来,是中西医结合在临床实践上的一个准则。

3 中医药体外实验研究

3.1 中药复方体外实验研究 在中医药治疗骨肉瘤的过程中,由于中药复方成分复杂,其抗骨肉瘤作用机理没有常用化疗药那么明了,所以从细胞分子生物学水平挖掘中药抗骨肉瘤作用机理是中医药治疗骨肉瘤的任务之一,中药复方研究当前主要采用血清药理学方法,从影响肿瘤细胞的生物行为,如从抑制增值、诱导凋亡、诱导分化、调节信息传递、逆转多药耐药、抗转移等方面研究。

从抑制增值和诱导凋亡方面研究,如李东升、古建立等^[13,14]通过观察化岩胶囊对成骨肉瘤细胞的

作用,结果表明化岩胶囊对人成骨肉瘤细胞有明显的抑制作用和促凋亡作用,其作用表现出时间依赖和剂量依赖关系;黄涛等^[15]通过研究中药制剂艾迪注射液诱导骨肉瘤细胞凋亡作用及相关机制,并将艾迪与顺铂单独及联合作用于骨肉瘤细胞,结果显示艾迪可上调骨肉瘤细胞Fas表达并诱导凋亡,细胞超微结构观察及凋亡率测定显示,艾迪与顺铂联用可诱导更多骨肉瘤凋亡。

从调节信息传递方面研究,如韩凤山等^[16]通过检测经平调饮处理后的小鼠S180骨肉瘤细胞PCNA、Ki-67、EGF及EGFR表达的影响及抑瘤率,结果表明平调饮对荷瘤小鼠肿瘤组织有抑制作用可能与降低四种因子的表达率有关。周忠等^[17]通过观察八宝丹对骨肉瘤U-2 OS细胞的作用,结果表明八宝丹具有抑制骨肉瘤U-2 OS细胞增值和诱导凋亡的作用,此作用可能与凋亡相关基因Survivin、Bcl-2表达减少和Bax表达增高有关。

从逆转多药耐药方面研究,如石宇雄等^[18]观察参麦注射液对人成骨肉瘤多药耐药细胞株R-OS-732的逆转作用,结果发现参麦注射液能增加R-OS-732对阿霉素的敏感性,使阿霉素半数抑制浓度(IC_{50})降低,部分逆转了R-OS-732对阿霉素耐药性。同时,参麦注射液可提高R-OS-732细胞内化疗药物的浓度,增加化疗药的毒性作用。

复方中药对肿瘤细胞生物学行为调节机制复杂,但由于其独特的优势,已成为中医药防治肿瘤研究的热点,将成为中医药进一步提高抗肿瘤疗效的突破。随着研究深入,研究水平从抑瘤生长到基因、分子表达水平。但目前对其的研究仍有不足之处,忽视了复方中药不同于化疗药物作用的特点,复方中药是根据辨证论治使用多味中药有机组合,多适用于某一证型或在某证型中效果突出,但目前抗肿瘤复方中药研究较少结合具体证候模型,难以体现复方中药的优势。

3.2 中药单体实验研究 现代药理研究使中药的使用范围得到进一步的延伸,目前已发现许多种中药单体及其提取物在体外实验研究中显示有诱导骨肉瘤细胞凋亡的作用,这些中药已经超出了中医药理论体系指导下的使用方法,侧重于药物作用与肿瘤细胞凋亡之间的关系,其原有的性味归经及功效已处于次要地位。

当前实验研究有很多,如从抑制增值和诱导凋亡方面研究。陈永强等^[19,20]通过观察蜂毒素对骨肉瘤细胞的影响,结果表明蜂毒素可明显抑制U-2 OS细胞生长、增殖,下调PCNA的表达,对细胞周期

的影响表现为S期细胞的阻滞。郑燕彬等^[21]用丹参酮ⅡA处理人成骨肉瘤细胞MG-63,观察其对成骨肉瘤细胞增殖抑制作用,实验结果显示,丹参酮ⅡA处理MG-63细胞后,细胞增殖活动受到抑制,细胞发生G₀/G₁期阻滞,MG-63细胞增殖分化调控相关的癌基因c-fos和c-myc表达活性降低。王利民、张立明等^[22,23]通过观察苦参碱对骨肉瘤细胞的作用,结果显示苦参碱能显著抑制骨肉瘤细胞增殖并促进其凋亡,其作用具有时间和剂量依赖性。

从调节骨肉瘤细胞信息传递方面研究,如魏玲、刘勇等^[24,25]通过研究三氧化二砷(As₂O₃)对人骨肉瘤细胞的作用,结果表明As₂O₃可以显著抑制人骨肉瘤细胞生长并引起凋亡,并能显著增加Fas蛋白表达和IECa²⁺含量,下调PCNA蛋白和bcl-2表达;多项实验研究^[26~28]表明康莱特联合化疗药物具有协助和提高化疗药物对骨肉瘤细胞的杀伤作用,康莱特可通过上调Fas基因表达诱导骨肉瘤细胞的凋亡。

以上研究所发现的中药及其有效成分,无疑为今后骨肉瘤细胞凋亡诱导剂的寻找、研制及凋亡诱导机制的研究,提供了有益的思路和借鉴。

4 展望

中医药治疗骨肉瘤具有良好的前景但任重道远,进一步规范临床诊疗方法,制定切实可行的、统一的辨证治疗规范是当务之急;中药复方抗骨肉瘤的作用机制、更多抗骨肉瘤中药的发现和研发,是每一个研究人员和医务工作者的责任;中西医结合方法作为未来治疗骨肉瘤的一个发展方向,必须结合中医药临床和实验研究,充分发挥中西医的特长,将二者有机结合起来,根据不同患者的具体情况制定出完整的中西医结合方案,才能提高治疗骨肉瘤的疗效。

参考文献

- [1]周维顺,谢长生. 略论骨肿瘤的诊治原则[J]. 浙江中医学院学报, 1997, 21(3): 10-11.
- [2]龙善甫. 辨证论治骨肿瘤一例[J]. 华中师范大学学报(自然科学版), 1990, 24(4): 531-532.
- [3]潘万刚. 中药三棱祁甲汤治疗骨肉瘤22例临床疗效分析[J]. 中华临床医学杂志, 2005, 6(9): 88-90.
- [4]古建立, 李东升, 杜志谦, 等. 化岩胶囊治疗骨肉瘤27例[J]. 陕西中医, 2002, 23(12): 1081-1082.
- [5]黄金昶. 中药为主治疗骨肉瘤22例浅析[J]. 中医学刊, 2004, 22(10): 1952.
- [6]郑翠娥, 王晓红. 阳和汤加减治疗骨肿瘤[J]. 山东中医药杂志, 1998, 17(2): 62.
- [7]王雷鸣. 参鹿痹疽丸对骨肿瘤患者血清肿瘤坏死因子、白介素-6和C反应蛋白水平变化的影响[J]. 河南中医学院学报, 2004, 10(5): 29-30.
- [8]姚劲斌. 中西医结合治疗骨肉瘤的研究思路[J]. 现代中西医结合杂志, 2004, 13(4): 553-554.
- [9]修忠标, 朱夏. 金克对骨肉瘤的化疗增效及减毒作用的临床观察[J]. 福建中医学院学报, 2004, 14(1): 30-31.
- [10]熊进, 徐晋, 骆东山. 参麦汤治疗恶性骨肿瘤32例[J]. 南京中医药大学学报(自然科学版), 2001, 17(5): 325.
- [11]董德全, 庄稼, 贾斌, 等. 甘露Ⅰ号配合大剂量化疗治疗骨肉瘤2例[J]. 中国中西医结合杂志, 1998, 18(9): 572.
- [12]刘家骥, 吴大文. 中药配合化疗治疗32例术后成骨肉瘤的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 1993, 13(3): 150-152.
- [13]李东升, 古建立. 化岩胶囊对成骨肉瘤细胞生长抑制作用的实验研究[J]. 四川中医, 2003, 21(3): 13-14.
- [14]古建立, 杜志谦. 化岩胶囊对骨肉瘤细胞系诱导凋亡作用的实验研究[J]. 中医正骨, 2002, 14(12): 13-14.
- [15]黄涛, 吕刚. 中药制剂艾迪联合顺铂诱导骨肉瘤细胞凋亡[J]. 中国骨伤, 2005, 18(6): 349-351.
- [16]韩凤山, 姜南. 平调饮对小鼠S180骨肉瘤细胞PCNA、Ki-67、EGF及EGFR表达的实验研究[J]. 航空航天医药, 2006, 17(3): 131-132.
- [17]周忠, 王和鸣. 八宝丹诱导骨肉瘤细胞U-2OS凋亡及其机制的研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2007, 15(5): 32-34.
- [18]石宇雄, 黄永明. 参麦注射液对人成骨肉瘤多耐药细胞株R-OS-732逆转作用[J]. 广东医学, 2006, 27(8): 1200-1201.
- [19]陈永强, 朱振安, 戴克戎. 蜂毒素对骨肉瘤细胞系细胞增殖的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2003, 17(1): 55-57.
- [20]陈永强, 朱振安, 郝永强, 等. 蜂毒素诱导骨肉瘤细胞U-2OS凋亡与坏死的实验研究[J]. 中西医结合学报, 2004, 2(3): 208-209.
- [21]郑燕彬, 王国红, 洪琛, 等. 丹参酮ⅡA对人成骨肉瘤MG-63细胞增殖的抑制作用[J]. 厦门大学学报(自然科学版), 2006, 45(sup): 1-3.
- [22]王利民. 苦参碱诱导骨肉瘤细胞凋亡的实验研究[J]. 实用诊断与治疗杂志, 2004, 18(5): 391-392.
- [23]张立明, 郑传莉. 氧化苦参碱诱导骨肉瘤细胞凋亡的实验研究[J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(10): 1218-1220.
- [24]魏玲, 王兴武, 宋现让, 等. As₂O₃对人骨肉瘤细胞的体外效应[J]. 中国药理学杂志, 2005, 40(18): 1388-1391.
- [25]刘勇, 郑启新, 杜靖远, 等. 硫化砷对骨肉瘤细胞生长和凋亡的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2005, 22(8): 987-989.
- [26]黄涛, 吕刚, 许卫兵, 等. 康莱特联合顺铂高效杀伤骨肉瘤细胞[J]. 中国现代医学杂志, 2005, 15(14): 2088-2095.
- [27]黄涛, 吕刚, 高大新, 等. 康莱特联合阿霉素诱导骨肉瘤细胞凋亡的实验研究[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2005, 14(6): 648-682.
- [28]黄涛, 王禹祥, 吕刚, 等. 康莱特联合顺铂诱导骨肉瘤细胞凋亡的实验研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13(14): 1068-1070.

(收稿日期: 2008-04-15)