

活血化瘀药对肿瘤转移影响的多样性因素探讨

唐德才, 臧文华, 朱叶琼, 李冰冰 (南京中医药大学基础医学院, 江苏 南京 210023)

摘要:活血化瘀药物为临床治疗肿瘤的常用药物。多数学者认为活血化瘀药尤其是破血药治疗恶性肿瘤有益,但也有学者认为应用该类药物会促进肿瘤的发生转移和扩散,使得对此类药物的应用争议较大。药理药效及临床实验提示,运用活血化瘀方药治疗恶性肿瘤符合中医辨证论治,活血化瘀药是在肿瘤防治过程中的必用之品。认为辨清肿瘤性质、部位,选用正确品种,采取恰当配伍,并根据中医辨证,择时使用,是活血化瘀药抗肿瘤侵袭、转移作用的关键因素。

关键词:活血化瘀药;肿瘤;转移;影响因素

中图分类号:R273

文献标志码:A

文章编号:1672-0482(2013)06-0503-04

Discussion on Diversity Factors of Blood-activating and Stasis-resolving Medicine Treating Cancer Metastasis

TANG De-cai, ZANG Wen-hua, ZHU Ye-qiong, LI Bing-bing

(College of Preclinical Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China)

ABSTRACT: Blood-activating and stasis-resolving medicine is a common drug to treat tumors. Most scholars believe that blood-activating and stasis-resolving medicine, especially expelling blood circulation drugs, is effective to treat malignant tumor, while some scholars believe that the application of such drugs will promote tumor metastasis and diffusion. These drugs may have a positive or negative effect on cancer invasion and metastasis. It makes them more controversial. Through pharmacological experiment and clinical observation, blood-activating and stasis-resolving medicine conforms to differential diagnosis and treatment of TCM in treating malignant tumor. These drugs are essential in the prevention and treatment of cancer. To make blood-activating and stasis-resolving medicine produce anti-tumor invasion and metastasis, the key factors are discerning the nature and location of tumor, choosing the right breed, taking appropriate compatibility and selecting appropriate time according to TCM.

KEY WORDS: blood-activating and stasis-resolving medicine; tumor; metastasis; influencing factors

从古至今,活血化瘀药常用于治疗“癥瘕”、“积聚”、“痞癖”等与恶性肿瘤有关的疾患。大量临床及实验证明,由于患者的血液处于高凝状态,引起络脉阻滞,血行不畅以致出现肿块、局部刺痛、舌质紫暗等瘀血证。应用活血化瘀药可使局部肿块消散,缓解疼痛,症状减轻,瘤体减小,患者生命质量提高,寿命延长。

目前通过活血化瘀中药对肿瘤的侵袭、转移作用的研究,尤其是新生血管长成方面的研究,发现活血化瘀中药确能发挥抗肿瘤转移的作用^[1]。但同时,临床治疗与实验研究结果常出现反差,所以活血化瘀药治疗肿瘤还存在不少争议。

1 活血化瘀药抗肿瘤转移的不同观点

有研究发现,部分活血化瘀中药对肿瘤血行转

移有促进作用。如黄兆明等报道,单味中药煎剂丹参、赤芍、莪术会促进小鼠 Lewis 肺癌血管生成,从而促进转移^[2]。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^[3]。还有学者认为,活血化瘀中药对肿瘤转移无明显影响。如黄光武等报道,对于接受放射治疗的鼻咽癌患者,水蛭等活血化瘀中药治疗组的患者与对照组相比,其5年内转移率、局部复发率等差异无统计学意义^[4]。

对于活血作用峻猛的破血逐瘀类药,更是争议纷纭,《本经》对水蛭有“治恶血、瘀血、月闭,破血积聚”的记载^[5];称斑蝥“主寒热……蛊毒,鼠疫、恶疮

收稿日期:2013-06-20;修稿日期:2013-10-02

基金项目:国家自然科学基金(81073072);南京中医药大学基础研究课题(10XJC01);江苏省高校优势学科建设工程一期项目南京中医药大学中医学一级学科开放课题(YS2012ZYX306)

作者简介:唐德才(1963—),男,安徽黄山人,南京中医药大学教授,医学博士,博士研究生导师。*通信作者:talknow@163.com

疽、蚀死肌、破石瘰”^[5]；《本草纲目》认为斑蝥可“治疔瘰，解疔毒、沙虱毒、犬毒蛊毒、轻粉毒”^[6]。此二者，广泛用治肝癌、胃癌、食道癌、宫颈癌、肺癌、乳腺癌、鼻咽癌、皮肤癌等恶性肿瘤。但另一方面，又有怀疑其有助肿瘤扩散作用，顾丕荣通过临床观察发现，施用破血之品，如三棱、莪术、土鳖虫、斑蝥等药物，对肿瘤虽有消坚止痛作用，但用之过久或用量过大易导致肿瘤扩散或转移。盖破血之品，能促使邪毒在脉络中随波逐流而累及他脏。认为此类药物在正虚证是应慎用少用为好，更不宜久用，否则虽能取效于一时，但预后多不良^[7]。姜春华认为可适时辨证应用破血药治疗癌症，同时提出在采用西医手术、放化疗等“攻击”性措施时，不宜用活血破血类中药，以免重伤正气，适得其反^[8]。然而，也有认为对肿瘤各期应果断辨证，当用之时，仍需用破血之品，以除陈留之瘀结，正如《素问·至真要大论》所云：“坚者削之，客者除之，结者散之，留者攻之”^[9]，不可因噎废食。

通过药物药理药效及临床的实验观察，运用活血化瘀方药治疗恶性肿瘤符合中医辨证论治。但是，对其负面作用的担忧也不无道理，主要原因有：中医辨证癌症证型多样，活血化瘀方药作用广泛且成分复杂，活血化瘀方药对机体作用的研究标准尚不规范，活血化瘀中药抗肿瘤药理、药效学研究薄弱，西医的血液高凝状态与中医血瘀证概念并不完全等同^[3]。

2 活血化瘀药对肿瘤转移影响的多样性因素分析

关于活血化瘀药治疗原位肿瘤及防治浸润、转移的评价，应根据药品种与产地、药物配伍、癌肿的性质与部位、癌肿的分期情况来定。

1) 活血化瘀药品种不同对肿瘤血管新生的影响不一致，甚至相反。肿瘤的生长和转移具有血管依赖性，实体肿瘤生长至一定体积需要通过新生血管灌注获得营养，故抗血管生成治疗成为近年来肿瘤研究的热点。同为活血化瘀类中药，不同品种对血管生成作用是不同的，或促进，或抑制，有些药物还兼有促进和抑制的双向调节作用。有研究表明，丹参粗提物以及丹酚酸 B 均可促进血管内皮细胞生长、增殖，丹酚酸 B 可以上调 MMP2、VEGF、VEGFR2 表达^[10]。姜黄素可直接抑制肿瘤血管内皮细胞的增殖，下调肿瘤血管内皮细胞生长因子(VEGF)基因的表达，减少细胞中 VEGF 的水平，抑制基质金属蛋白酶活性，从而抑制肿瘤的病理血管

管生成^[11]。还有研究表明川芎嗪对血管生成具有双向调节作用：徐晓玉等发现川芎嗪能降低小鼠 Lewis 肺癌肿瘤的微血管密度，能抑制肿瘤细胞 VEGF 蛋白表达^[12]；而唐立明等用川芎嗪介入治疗家兔股骨头坏死，结果显示介入治疗后，局部终末小血管数目增多，病变区域有新生血管组织，认为川芎嗪能扩张血管，恢复局部供血，保护局部内皮细胞，促进损伤血管内皮细胞的修复及血管增生^[13]。此外，药物的品种对癌症的作用有显著差异，即使是同一味药物，因为其产地不同，也表现出不同的药效。如对不同品种莪术采用气相色谱法测定其中 β -榄香烯含量，发现比较不同品种莪术即蓬莪术、广莪术、温莪术中，温莪术中的 β -榄香烯含量最高，推荐临床治肿瘤时用温莪术为好^[14]。

2) 与补益药、解毒药，甚至收敛药的配伍，可纠弊兴利。临床活血化瘀中药治疗肿瘤常与扶正固本药、化痰软坚药、清热解毒药等配伍，所配伍药物不同，发挥的抗肿瘤侵袭转移效果也不尽相同。在使用活血化瘀药时，配伍具有攻伐能力的解毒药物，如白花蛇舌草、半枝莲、半边莲、草河车、山慈菇等，可起到抑制肿瘤细胞增殖、阻止其复发和转移的作用^[15]。有报道，益气活血药黄芪+苏木组合能够下调 Lewis 肺癌荷瘤 C57BL/6 小鼠脾 CD4⁺CD25⁺ 细胞的表达，下调瘤组织 CTLA-4、Foxp3 mRNA 的表达和脾 CD4⁺CD25⁺ 细胞 Foxp3 mRNA 的表达，发挥抑制调节性 T 细胞介导的肿瘤免疫监视逃逸的作用^[16]。补气药与活血药配伍使用治疗恶性肿瘤能升高患者白细胞，增强淋巴细胞、NK 细胞活性，保护和提高患者的免疫功能，并对化疗药物有减毒增效的作用^[17]。此外，临床常用补气药黄芪加活血药莪术配合使用治疗各类癌症患者，笔者分析其理由为：一是补气健脾，脾气旺盛则血循通畅，气行不滞，助莪术行气散瘀消癥；二是黄芪之甘缓扶正，可防莪术破血伤血之虞；三是补气利水使水液运化如常。两者相合，补泻兼施，动静相宜，在古今肿瘤验方中，不乏其例。张锡纯《医学衷中参西录》云：“参、芪能补气，得三棱、莪术流通之，则补而不滞，元气愈旺。元气既旺，愈能鼓舞三棱、莪术之力以消癥瘕。”^[18]张氏用补气药，首推黄芪，认为其“补气之功最优”。对血瘀患者，即使无气虚征象，也在化瘀之时佐以补气。“尝用三棱、莪术各三钱，治脏腑间一切癥瘕积聚，恐其伤气，而以黄芪六钱佐之，服之数剂病去而气分不伤，且有愈服而愈觉强壮者。”^[18]

国医大师朱良春认为:“黄芪能补五脏之虚,莪术善于行气、破瘀、消积。莪术与黄芪同用,可奏益气化瘀之功,病变往往可消弭于无形。因为黄芪得莪术补气而不壅中,攻破并不伤正,两药相伍,破中有补,补中有行,相得益彰”;并指出:“黄芪性虽温补,而能疏通血脉,通行经络,祛风运毒,生肌长肉,以其伍莪术,恒收祛瘀生新之功,故临床运用可使器质性病变之病性变化获得逆转”^[19]。王会仓等治疗卵巢癌的复方土元汤,抗癌成药莲芪胶囊、复方斑蝥胶囊,以及一些抗癌复方专利等都以黄芪和莪术为主要药物^[20]。有研究表明,黄芪、莪术配伍可能是通过对COX-2和NF- κ B的调控影响MMP-2、VEGF的表达,从而抑制肿瘤细胞的浸润、转移^[21]。更有人认为,在应用收敛固涩法基础上,同时结合活血化瘀等治法,可以更全面的发挥其抗肿瘤转移的作用^[22]。

3) 癌肿的性质与部位也决定着活血化瘀药的正负效应。具有出血倾向的肿瘤,如肝癌、胰腺癌、溃疡基础上的胃肠肿瘤等,应用活血化瘀药时应慎重;若用之,也要注意配伍止血的中西药以防出血。若肿瘤通过淋巴转移可放心使用活血化瘀类药物;癌肿部位在腹腔,临床应慎用以免发生种植转移。有医家认为早期癌肿患者多呈现邪实、正气未虚之象,治宜急攻猛攻,着重攻下逐瘀,如食管癌见痰瘀梗阻,胃癌见痰热上逆,肠癌见腹痛滞下及脏毒脓血,肝癌见湿热发黄及腹水肢肿等,皆以“通利”为急务,常用下瘀血汤(土鳖虫、桃仁、大黄)治疗^[23]。

4) 癌症发展的不同阶段正邪对比不一,活血化瘀药表现出的效应也有性质的不同。活血化瘀方药具有活血化瘀、行血补血、攻瘀散血、破血祛瘀以及活血止血等多种功效,临床应依据肿瘤血瘀证在不同发展阶段证候变化的不同特点,并结合微观血瘀证指标,整体辨证论治。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效应也会有所不同。在以往肿瘤的中医治疗研究中,一般都把肿瘤作为单一、均质疾病进行整体辨证治疗研究,它的不足是忽视了不同阶段该病的中医证候的异质性规律。有学者指出肿瘤从发生、发展、演变直至归宿是一个不同质的过程,它存在围手术期、辅助治疗期、随访期

和姑息治疗期4个不同的阶段,在4个阶段中存在不同程度的血瘀。围手术期由于麻醉、手术及心理创伤等因素极易造成患者的气滞气虚,此期可大量使用活血化瘀药。辅助治疗期由于放疗、化疗等现代治疗手段可明显影响患者整体状态,此期不建议使用强峻剂,以免攻伐伤正。随访期患者由于放化疗的副反应,常表现为气虚痰阻型和阴虚内热型,此期用药时应以化痰利湿、健脾益气药为主,辅以活血化瘀药。姑息治疗期的患者常见气滞血瘀、肝肾阴亏证型,常用扶正固本类药物治^[24]。所以,肿瘤4个阶段的中医证候存在明显的差异决定了活血化瘀法在肿瘤发展过程中所处的地位不同,不同阶段使用活血化瘀药对肿瘤的最终结果影响亦不同。

此外,剂量大小、炮制方法、给药途径等不同,活血化瘀药的作用也可能有所改变。孙氏认为,临床丹参对抗肿瘤的增效作用是肯定的,但其促进转移作用,可能与给药途径和给药剂量有关^[15]。

3 结语

以上因素是影响活血化瘀药抗肿瘤、抑制转移的关键因素,如何最大程度的发挥活血化瘀药的正性作用而避免发生不良影响,是摆在中医药防治肿瘤工作者面前的重大课题。必须从基础做起,切实开展各种活血化瘀药抗肿瘤、抗肿瘤转移的药效对比研究;同时,可借助循证医学的方法,在临床上对活血化瘀药抗肿瘤作用进行甄别、遴选,并寻求最佳配伍,判定用药最佳时期,选择适宜炮制、制剂方法、给药途径及剂量等。无疑这是一个长期又艰巨的任务。

参考文献:

- [1] 张良登,张月,逯阳. 活血化瘀中药防治恶性肿瘤复发与转移探讨[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(1): 146-147.
Zhang LD, Zhang Y, Lu Y. Discussion on blood-activating and dissolving-stasis medicine preventing and treating recurrence and metastasis of malignant tumor[J]. Chin Arch TCM, 2011, 29(1): 146-147.
- [2] 黄兆明,何小琴. 丹参、赤芍、莪术对小鼠 Lewis 肺癌血管生成的影响[J]. 实用中西医结合临床, 2006, 6(1): 74-75.
Huang ZM, He XQ. Influence of dan-shen, chi-shao and e-zhu on the tumor angiogenesis of mice with lewis lung Cancer[J]. Pract Clin J Integr Tradit Chin Med West Med, 2006, 6(1): 74-75.
- [3] 刘鲁明,陈震,陈培丰. 对活血化瘀中药治疗恶性肿瘤的思考[J]. 中医杂志, 2007, 48(9): 776-779.
Liu LM, Chen Z, Chen PF. Reflection on blood-activating and dissolving-stasis medicine treating malignant tumor[J]. J Tradit Chin Med, 2007, 48(9): 776-779.
- [4] 黄光武,谢成熹,邝国乾,等. 水蛭等活血化瘀中药与放疗联合治疗晚期鼻咽癌 41 例[J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(10):

- 777-778.
Huang GW, Xie CX, Kuang GQ, et al. Treatment of 41 patients with advanced stage of nasopharyngeal carcinoma by combination therapy of radiotherapy and Chinese herbal drugs for activating blood circulation to remove stasis as hirudo[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2003, 23(10): 777-778.
- [5] 森立之. 本草经考注[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2005: 775.
Shen LZ. Cannon explanations of materia medica[M]. Shanghai: Shanghai science technology press, 2005: 775.
- [6] 李时珍. 本草纲目[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1998: 961.
Li SZ. Compendium of materia medica[M]. Beijing: China Press of traditional Chinese medicine, 1998: 961.
- [7] 张俊. 顾丕荣老中医辨治肝癌的经验[J]. 新中医, 1999, 31(1): 8.
Zhang J. Experiences of Gu Peirong on diagnosing and treating liver cancer[J]. New Tradit Chin med, 1999, 31(1): 8.
- [8] 姜春华. 活血化瘀治法[J]. 山西医药杂志, 1984, 13(2): 72-74.
Jiang CH. Treatment method of blood-activating and dissolving-stasis [J]. Shanxi Med Pharm J, 1984, 13(2): 72-74.
- [9] 郭霭春. 黄帝内经素问语译[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1992: 563.
Guo AC. Collation and annotation of plain question of Huangdi's internal classic[M]. Beijing: People's medical publishing house, 1992: 563.
- [10] Lay IS, Chiu JH, Shiao MS, et al. Crude extract of Salvia miltiorrhiza and salvianolic acid Benhance in vitro angiogenesis in murine SVR endothelial cell line[J]. Planta Med, 2003, 69(1): 26-32.
- [11] 李剑明, 杨和平, 刘松青. 3 种姜黄素单体抑制人内皮细胞作用的实验研究[J]. 重庆医学, 2002, 31(9): 804-805.
Li JM, Yang HP, Liu SQ. Research on three kinds of curcumin monomer inhibiting endothelial cells [J]. Chungqing Med, 2002, 31(9): 804-805.
- [12] 徐晓玉, 严鹏科, 陈刚, 等. 川芎嗪对小鼠肺癌血管生长和 VEGF 表达的抑制[J]. 中国药理学通报, 2004, 20(2): 151-154.
Xu XY, Yan PK, Chen G, et al. Inhibition of tetramethylpyrazine on Lewis lung carcinomas, microvessel growth and VEGF expression in mice[J]. Chin Pharm Bull, 2004, 20(2): 151-154.
- [13] 唐立明, 樊粤光. 川芎嗪介入治疗激素性股骨头坏死的实验[J]. 中医药研究, 1999, 15(6): 47-48.
Tang LM, Fan YG. Trials of Ligustrazine intervening to treat ONFH [J]. Tradit Chin Med Res, 1999, 15(6): 47-48.
- [14] 冯海红, 陆兔林, 熊汝菊, 等. 气相色谱法测定不同品种莪术中 β -榄香烯的含量[J]. 内蒙古中医药, 2008, 27(2): 37-38.
Feng HG, Lu TL, Xiong RJ, et al. Measure the contents of β -elemene in different kinds of e-zhu by GC [J]. Inner Mongol J Tradit Chin Med, 2008, 27(2): 37-38.
- [15] 孙桂芝. 孙桂芝实用中医肿瘤学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2009: 34-39.
Sun GZ. Applicable TCM oncology of Sun Guizhi[M]. Beijing: China press of traditional Chinese medicine, 2009: 34-39.
- [16] 于明薇, 孙桂芝, 祁鑫, 等. 苏木、苏木+黄芪对荷瘤小鼠 $CD4^+$ $CD25^+$ 调节性 T 细胞及相关调控分子的干预作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(05): 384-386.
Yu MW, Sun GZ, Qi X, et al. Intervention of hematoxylon, hematoxylon plus Astragalus membraaceus on $CD4^+$ $CD25^+$ monitoring T cells and related monitoring factors in tumor-bearing mice[J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2010, 16(05): 384-386.
- [17] 司富春, 张丽红, 庄志江. 古方治疗卵巢癌用药分析[J]. 河南中医, 2005, 25(12): 75-76.
Si FC, Zhang LH, Zhuang ZJ. Administration analysis of ancient prescription in treating ovarian Cancer[J]. Henan Tradit Chin Med, 2005, 25(12): 75-76.
- [18] 张锡纯. 医学衷中参西录[M]. 石家庄: 河北科学技术出版社, 2002: 23.
Zhang CC. Records of traditional Chinese and Western medicine in combination[M]. Shijiazhuang: Hebei science technology press, 2002: 23.
- [19] 朱良春, 张肖敏. 方药拾贝(十一)[J]. 上海中医药杂志, 1983(11): 38-39.
Zhu LC, Zhang XM. The formulas cookies(11)[J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 1983(11): 38-39.
- [20] 王会仓, 赵艳莉. 中药复方土元汤治疗卵巢癌临床分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10(8): 110-111.
Wang HC, Zhao YL. Clinical analysis of compound formulas-Tuyuan Tang treating ovarian cancer [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2008, 10(8): 110-111.
- [21] 骆殊, 沈洪, 朱学军, 等. 黄芪莪术配伍对胃癌 MKN-45 细胞 COX-1, COX-2, NF-KB, VEGF, MMP-2 表达的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(4): 353-353.
Luo S, Shen H, Zhu XJ, et al. Influence of *Astragalus membranaceus* compatible with *curcuma zedoary* on expression of COX-1, COX-2, NF-KB, VEGF, MMP-2 in gastritis MKN-45 cells[J]. Modern J Tradit Chin West Med, 2009, 18(4): 353-353.
- [22] 葛明, 汪洋. 论收敛固涩法在防治肿瘤转移中的作用[J]. 贵阳中医学院学报, 2011, 33(3): 82-84.
Ge M, Wang Y. Effect of astringing method on prevention and treatment of tumor metastasis [J]. J Guiyang Col Tradit Chin Med, 2011, 33(3): 82-84.
- [23] 刘展华. 周岱翰教授运用活血祛瘀法治疗恶性肿瘤的临床经验摘要[J]. 广州中医药大学学报, 2010, 27(4): 427-429.
Liu ZH. Clinical experience of professor Zhou Daihan treating malignant tumor with blood-activating and dissolving-stasis method [J]. J Guanzhou Univ Tradit Chin Med, 2010, 27(4): 427-429.
- [24] 郭勇. 中肿瘤的“四阶段”概念探讨[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(2): 247-248.
Guo Y. Conception of four stages in TCM tumor [J]. Chin Arch TCM, 2009, 27(2): 247-248.

(编辑: 范欣生)