

中医药治疗原发性肝癌的实验室研究及临床进展 *

袁彬 杨茹 陈晓泉 施常备

(陕西省肿瘤医院 西安 710061)

关键词:原发性肝癌;中医药疗法;研究进展

中图分类号:R 735.7

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1671-4040.2013.01.069

原发性肝癌(HCC)为我国常见恶性肿瘤之一,起病隐匿,进展迅速,易转移复发,生存期短,全球发病率居第 5 位,死亡率居第 3 位^[1],我国发病率比西方国家高 10 倍以上。我国是全球肝癌发病率最高的国家,在常见肿瘤中仅次于肺癌,居第 2 位。据统计,目前我国肝癌发病人数占全球 55%,死亡人数占世界肝癌死亡人数的 45%^[2]。因此肝癌的治疗成为我国医务工作者迫切需要攻克的难题。我国又是一中医药大国,故而中医治疗原发性肝癌在实验室及临床研究中有了很大的突破,现作一总结。

1 基础研究

1.1 病因分析 肝癌属于中医“癥瘕”、积聚、黄疸、肝积”的范畴,各家有不同的看法,主要集中在 5 点:(1)热毒湿浊为主,治以清热解毒化湿,主以温胆汤加减^[3]。(2)肝癌病在肝,本在脾,主张健脾理气,消毒软坚^[4]。(3)阴虚热毒为主,以养阴清热为基本法则^[5]。(4)气滞血瘀,如王清任在《医林改错》中指出“肚腹结块,必有形之血也,血受寒则凝结成块,血热则煎熬成块”,因此活血化瘀是治疗肝癌的重要方法^[6]。(5)凌昌全提出分期论治,随证用药,病初当健脾益气抗邪,调气血和阴阳以驱邪,抗癌灭毒以祛邪,强调尽早祛除病灶,消灭癌毒,后则重补气阴^[7-8]。

1.2 辨证分型 大量实践证明,肝癌是中医药治疗效果较好的肿瘤之一^[9-10]。辨证论治是中医治病的特点,其精髓是原则性和灵活性的统一。2009 年美国临床肿瘤学会(ASCO)主题“使癌症医疗个体化”,这与中医个体化动态的辨证论治原则是不谋而合的。因此采用:(1)清热解毒法以毒攻毒,常用药物如:斑蝥、全蝎、蟾蜍、守宫、半夏、天南星等。(2)活血化瘀法,常用丹参、赤芍、三棱、莪术、川芎等。(3)益气养阴解毒法,如重楼、半枝莲、山慈菇、蛇莓等。(4)软坚散结:八月札、夏枯草、浙贝、鳖甲等。(5)健脾理气:太子参、茯苓、陈皮、郁金、山药、女贞子、枸杞等。(6)利湿止痛:猪苓、茯苓、冬瓜皮、薏苡仁、细辛、乳香等^[11-13]。

2 实验室研究

2.1 抑制肝癌细胞增殖 肿瘤的形成是细胞不受控制的无限增殖过程,癌细胞的形成与机体癌基因的激活及抑癌基因的突变、丢失和功能失活以及各种细胞因子水平的改变密切相关。中医药可通过调节异常基因的表达及细胞因子的水平来抑制异常肝细胞生长、增殖。近年的研究表明,以毒攻毒类中药对癌细胞具有较强的抗肿瘤作用,可使多种酶失去活性而干扰细胞的正常代谢和 DNA 的合成与修复,从而抑制细胞分裂与增殖,如斑蝥素、莪术油、蛇床子等^[14-15]。还有研究表明中药可抑制 c-myc、IGF-11 的表达,下调 P21 ras、NF-KB、P65 蛋白表达,降低 MAPKS 通路等,从而阻止肝癌的形成^[16]。

2.2 诱导肝癌细胞分化凋亡 肿瘤细胞中增殖与凋亡失衡,肿瘤细胞无限制增殖,而凋亡受阻,因此诱导凋亡成为重要的治疗方法。多项实验室研究表明中药提取物均可抑制肝癌细胞的生长,抑制 DNA 合成使细胞周期停滞在 G₀/G₁ 期,阻滞细胞进入 G₂/M 期,导致凋亡。下调凋亡蛋白 Bcl-2、bcl-x1 的表达,增加 Fas 死亡受体表达,研究比较多的中药有姜黄素、黄芩、苦参碱、熊果酸、黄芪总皂苷酶等^[15-19]。

2.3 抑制端粒酶活性 端粒酶对维持癌细胞增殖有重要的作用,在癌细胞表达高达 80~90%,现代医学已将抑制端粒酶作为治疗的新靶标。体外实验表明,皂类提取物、萝卜硫素等可抑制活化的端粒酶,阻止细胞 DNA 的无限繁殖,诱导细胞凋亡^[15,19-21]。

2.4 抗信号传导通路 肿瘤的信号转导通路与肿瘤的发生发展、侵袭转移、消退等密切相关。西医近年的研究也聚集于肝癌多靶点的治疗。中药与传统手术、放化疗相比,具有多成分、多环节、多靶点效应的优势,其可以通过作用于肝癌的信号转导通路而诱导肝癌细胞的凋亡,减少肿瘤细胞的黏附,影响肿瘤血管生成。研究较多的有 3 条通路:

2.4.1 酪氨酸蛋白激酶体系 (1)MAPK 信号转导通路,其中 P38、ERK1/2 在肝癌中表达是增高的,引起肝癌细胞 VEGF(血管内皮生长因子)分泌增加,

* 陕西省科技厅社发攻关资助项目(编号 S2011ZY146)

促进肿瘤血管生成,在肝癌的浸润转移中发挥重要作用。中药中的白首乌、砒霜、丹参、白花蛇舌草、大蒜对此均有抑制。(2)P13K/ Akt、PKB/Akt 转导通路,促进肿瘤侵袭和转移,肝癌组织中 Akt 和 PAkt 表达是增高的,中药中 长梗秦艽、姜黄、华蟾酥等可通过该途径发挥抗癌作用。(3)Janus 蛋白酪氨酸激酶(JAK)信号转导和转录活化蛋白(STAT),肝癌组织中 STAT1、3、5 蛋白均增高表达,且伴随肿瘤进展而增加。JAK-STAT 的干预靶点成为肝癌治疗新途径,中药姜黄、苦参、人参等对此通路均有作用。

2.4.2 线粒体通路 线粒体通路由含 BH3 结构域的 Bcl-2 家族成员 Bid、Bad 等在接受细胞内死亡信号后激活。肝癌细胞 Hep3B 细胞中 cyto c 在 Caspase-9 活化和肝癌细胞凋亡中有重要作用。通过线粒体途径发挥抗肝癌作用的中药有紫茄花、龙葵、人参、姜黄、黄芩等。

2.4.3 VEGF 通路 VEGF 对血管内皮细胞的增殖、迁移、水解基膜和构建血管的调控作用较强,能促进肿瘤血管的形成,对多种肿瘤特别是肝癌的生长、浸润、转移、治疗和提高预后都有重要的作用。中药中砒霜和丹参是通过该途径发挥作用的,可抑制肿瘤血管形成,诱导肝癌细胞成熟分化,改建肿瘤血管内皮细胞,抑制肿瘤血管的通透性。

2.4.4 其他通路 西医研究的比较少,如泛素-蛋白酶体途径、Notch 通路、Caspase 级联反应等^[22-23]。目前中医药方面也还未涉及到。

2.5 提高免疫功能 现代免疫学认为,免疫作用是识别和排除异物以维持机体的生理平衡。大量的相关研究表明,中药及其复方能促进淋巴细胞增殖、转化、分化、活化,同时能够促进多种细胞分泌细胞因子,进而促进免疫活性细胞的生长、分化、活化,发挥免疫监视效应。尤以健脾理气法最为突出,研究表明此方面中药可显著提高 T 淋巴细胞功能,拮抗 T 细胞抑制,对 NK 细胞活性有调节作用,还能提高 LAK 细胞的攻击能力^[24]。

2.6 逆转多药耐药 MDR 是肿瘤化疗失败的主要原因之一,其相关因素、作用机制也成为目前肝癌研究热点,P-糖蛋白(P-gp)最为重要。目前发现蟾毒灵、五味子、补骨脂、防己、贝母、榄香烯、川芎嗪等具有逆转肿瘤多药耐药的作用^[15,25]。

3 临床进展

西医通常以实体瘤的缩小标准来判定治疗结果。但临床观察中发现原发肝癌患者生存期与肿瘤大小不一定成反比。中医的疗效判定不能完全拘泥于西医模式,近年也提出“带瘤生存、提高生存质

量、癌症成为慢性病”等把生存期作为疗效的判定。因此中医已从附属地位逐渐登上临床舞台的前沿。

3.1 防治癌病变 西医学目前尚无有效的逆转或阻断肝癌前病变的技术和药物,但近年来国内外多项研究表明,中医药可从癌变的各个阶段及各个层面对肝癌前病变实施干预。如:肝复冲剂、清肝化瘀、人参鳖甲煎丸、番荔枝提取物、草苈蓉环烯醚萜等从免疫调节、抗氧化损伤、促进癌前病变细胞的分化、抑制肝癌前病变细胞的增殖、促进凋亡等途径达到逆转或阻断肝癌前病变的作用,从而有效地防治肝癌的发生^[16]。

3.2 辅助手术介入化疗、放疗,减毒增效,提高机体免疫 原发性肝癌是我国常见恶性肿瘤,西医治疗小肝癌考虑手术治疗,不能手术的患者以介入治疗为主。介入中多采用化疗栓塞,但化疗栓塞会出现严重的肝功能损害。而使用中药或联合西药治疗,能增强机体免疫功能,缓解症状,减轻毒副作用,对提高疗效、延长生存期、提高生活质量有独到的优势。单独中药灌注如:榄香烯、复方丹参、华蟾素、消癌平等。灌注栓塞与碘油混悬剂如:华蟾素与羟基喜树碱混合碘化甘油灌注。制成中药微球灌注的如:莪术油等均取得了一定的疗效。单独口服中药汤剂、成药或配合放化疗方面的研究颇多,如:扶正补虚、活血化瘀、参苓汤、健脾化瘀合剂等均有改善症状、保护机体正常功能、减轻毒副作用的功效^[26-27]。

3.3 预防复发和转移 肝癌术后或放化疗后复发转移成为影响疗效的关键。复发和转移是机体免疫功能长期低下和肝癌的生物特性决定的。而从中医药的实验室研究中可知多种中药在抑制肝癌细胞增殖、抑制端粒酶、诱导凋亡、提高机体免疫方面均有突破性研究。临床中术后、介入后应用健脾化瘀汤、疏肝健脾中药等,据报道在 1、2、3、5 年生存率及复发率控制、肝功能改善等方面中药组均有优势^[27]。

3.4 中药治疗肿瘤,提高生活质量 中医药对肝癌的治疗,不仅仅是改变瘤体的大小,更重要的是达到“阴平阳秘”,提高生存质量。随着循证医学的出现,瘤体大小属于疗效判定的替代指标,而生存质量和生存期为最终指标也有所改变,生存质量则成为癌症治疗中最主要的疗效指标。中医重视整体观、身心统一,阴阳和谐平衡更体现了对生命质量(QOL)的重视。临床中观察除配合西医治疗减毒增效、改善症状、防止转移外,在提高 QOL 上也有很大的进展。如:术后应用疏肝、健脾、化瘀中药对于

针灸治疗肩周炎临床研究概况

张云杰¹ 高洁¹ 指导:程立红²

(1 江西中医学院 2010 级研究生 南昌 330006;2 江西中医学院附属医院 南昌 330006)

关键词:肩周炎;针灸疗法;综述

中图分类号:R 684.8

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1671-4040.2013.01.070

肩关节周围炎简称肩周炎,中医称为“肩痹”、“漏肩风”、“肩凝症”等,或根据本病好发年龄称其为“五十肩”,属中医学“痹证”范畴。本病的发生,多因年老体衰,气血虚损,经脉空虚,筋骨失养,再过

缓解疼痛,改善乏力、腹胀有明显的疗效,KPS 的提高有效率达 61.1%。临床研究报道:放疗后应用持续泵入复方苦参、十全大补汤为基础加減、活血化瘀法、软坚解毒法等均改善了症状,提高了 QOL,在中医和中西医两组对比中,中西结合组有效率均高于西医组。癌症已成为慢性病,1989 年美国将 QOL 作为肿瘤临床试验和慢性病的评价方法,QOL 包括身体功能、心理状况、独立能力、社会关系、生活环境、宗教信仰、精神寄托等。肝癌的病人多伴有情志的异常,这是因为肝主疏泄,调达气血畅通,疏泄失常,则其他脏腑会情志不调,产生心理障碍。故而中医重视调情志,如陆杏清应用疏肝理气活血柔肝解郁方、周家明等应用逍遥散加減,在改善情志异常同时,达到提高生活质量、延长生存的目的^[8]。

4 展望

中西医治疗体系不同,最好的结合点在于实践。肿瘤领域内短期很难找到超水平的新药,筛选对肿瘤有抑制作用的中药也是长期的课题,但目前的研究可看出中药在抑制癌细胞的增殖(对癌基因、抑癌基因、免疫细胞等方面)是有一定作用的,而在细胞免疫、细胞因子、基因水平上的研究也阐明了中医本质的可行性,因此无论单药还是复方,反复实践中检验正确率,对扩大应用临床均是有裨益的。中药杀灭肿瘤细胞的能力不及西药化疗,但以人为本、以病人为中心的指导思想使之与疾病密切相关的临床指标如:病死率、日常生活能力、生命质量等越来越重要,为中药参与肿瘤临床治疗带来了广阔前景。

参考文献

[1]Pakin DM,Bray F ,Ferlay J,et al.Estimating the world cancer burden: Globocan 2002[J].CA Cancer J Clin,2005,55(2):74-75
[2]龚新雷,秦叔逵.原发性肝癌的分子靶向治疗研究进展[J].临床肿瘤学杂志,2008,13(1):1-9
[3]丁辉,张琰.彭胜权教授治疗原发性肝癌的临床经验[J].陕西中医,2005,26(9):943-944
[4]肖月升,耿建芳,杨瑞合,等.初论“中心辨证”——学习于尔辛教授“肝癌”的本是“脾虚”论点的启示[J].时珍国医国药,2006,17(6):

度劳累,外感风寒湿邪乘虚而入,阻滞经络,或劳伤经脉,气血闭阻,从而导致疼痛及活动障碍的发生。肩周炎的发病率近年来逐年上升并呈现出低龄化、年轻化的趋势,影响着现代人的工作和生活质量。

1 062-1 063
[5]王琦,郭勇.吴良村中西医结合治疗原发性肝癌经验[J].中医杂志,2007,48(8):685-686
[6]陈小峰,华碧春.中医药治疗原发性肝癌的若干问题探讨[J].福建中医药大学学报,2001,21(3):50-52
[7]孙振,岳小强,苏永华,等.凌昌全教授治疗肝癌的经验[J].江苏中医药,2008,53(7):17-18
[8]郑翔,陈好远.中医药治疗对肝癌患者生存质量影响的研究进展[J].湖北中医杂志,2011,33(6):76-78
[9]杨秉辉,丛夕铭,周晓军,等.原发性肝癌规范化诊治专家共识[J].临床肿瘤学杂志,2009,14(3):21-25
[10]陆运鑫.原发性肝癌的中医药治疗研究进展[J].广西中医学院学报,2008,11(3):96-99
[11]熊智波,赵映前.益气养阴解毒法治疗原发性肝癌的研究与应用[J].湖北中医杂志,2011,33(4):68-69
[12]肖敏,李建美,张国铎,等.重楼复方对荷肝癌 H22 小鼠生长及生存时间的影响[J].中国肿瘤,2011,20(1):55-57
[13]吴继萍.中医药防治肝癌的现状与展望[J].安徽中医临床杂志,2003,15(2):163-165
[14]谢益,戴建国.原发性肝癌的中医药治疗机制研究[J].长春中医药大学学报,2011,27(5):738-740
[15]姜子瑜,华海清.中药防治肝癌的分子机制研究进展[J].中国中药杂志,2009,34(10):1 310-1 312
[16]杨先照,江锋,叶永安.中医药防治肝癌前病变机制的探讨[J].中国中医基础医学杂志,2011,17(8):884-885
[17]Deng X ,Yin F,Lu X,et al.The apoptotic effect of brucine from the seeds of strychnosnux 2 vomica on human hepatoma cells is mediated via Bcl-2 and Ca²⁺ involved mitochondrial pathway [J].Toxicol Sci,2006,91(1):59
[18]陈亮,李绍青,刘常浩,等.中药姜黄的两种提取物对肝癌细胞生长抑制的比较[J].第四军医大学学报,2009,30(1):7-10
[19]陈旭征,曹治云,杨竣联,等.中药复方对小鼠肝癌皮下移植瘤细胞凋亡和免疫功能的影响[J].福建中医药,2009,40(2):52-54
[20]Fei M,Lu M,Wang Y,et al.Arsenic trioxide induced growth arrest of human hepatocellular carcinoma cells involving FOXO3a expression and localization[J].Med Oncol,2009,26(2):178
[21]王丽华.端粒和端粒酶在乙型肝炎、肝硬化和肝癌中的研究现状[J].实用肝脏病杂志,2010,13(2):148-151
[22]濮忠建,华海清.中药对肝癌细胞信号转导通路影响的研究进展[J].中国中药杂志,2011,36(7):951-953
[23]Tsubio Y,Ichida T,Sugitani S,et al.Overexpression of extracellular signal-regulated protein kinase and its correlation with proliferation in human hepatocellular carcinoma[J].Liver Int,2004,24(5):432
[24]夏绍军.中医药与肿瘤的免疫调节概述[J].中医药临床杂志,2004,16(4):388-340
[25]邢益阳.中药逆转肿瘤多药耐药的研究进展[J].中医药临床杂志,2007,19(1):91-93
[26]陈鹰娜,葛信国.中药在原发性肝癌介入治疗中的应用概况[J].中医药研究进展,2008,20(4):422-424
[27]郇飞宇,李云芳,张爱琴.中医药治疗原发性肝癌的临床研究进展[J].中国肿瘤,2011,20(10):764-767

(收稿日期: 2012-08-24)