

# 中医药防治原发性肝癌机制的研究进展\*

陈 闯

(广西壮族自治区肿瘤医院 南宁 530021)

关键词: 中草药; 细胞传导通路; 肝肿瘤; 自身免疫; 凋亡; 综述

中图分类号: R285.6

文献标识码: A

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2014.10.062

肝癌是恶性程度高的肿瘤,预后差。在肝癌防治过程中,综合中西医理论与手段开展相关治疗是临床常用的防治方案。中医药讲求辨证施治,其在肝癌防治方面发挥的疗效较为确切,对于肝癌的预防、肝癌生长控制、转移与复发控制等各个方面都表现出独特优势。中医药临床目前正逐步深入研究中医药防治肝癌的作用机制,取得一定进展。不仅有利于通过微观研究方法对中医药固有临床疗效的科学验证,同时也为之提供有效且充足的实验依据。本文基于此对中医药防治肝癌机制的研究进展做一综述如下:

## 1 癌前病变的防治

所谓肝癌癌前病变,即某异常组织部分有较大几率出现病理癌性病变,其中非典型肝细胞增生是其主要表现,这提示肝癌正处于前期阶段,其发生过程较为缓慢且相对复杂,同时又受到致癌物质(包括相关基因)、肝炎病毒的侵袭与影响。对于肝癌癌前病变,中医药可有效延缓其形成速度,一部分中草药(包括复方或者中药提取物)对于癌前病变形成的抑制具有显著效果。相关学者<sup>[1]</sup>研究发现,复方丹参注射液、三石猫胶囊以及 981208 冲剂对于二乙基亚硝胺诱导的大鼠肝脏细胞毒性损伤可予以有效缓解,并对癌前变异组织增生具有抑制效果。复方中药槲蕈散可有效对抗二乙基亚硝胺毒性,对肝细胞线粒体具有保护效果,同时可对 c-myc、c-fos 以及 c-jun 三种基因过度表达具有抑制作用,从而对肝癌癌前病变予以抑制。番红花中的藏花酸是一种活性成分,能够对黄曲霉素 B<sub>1</sub> 引发的癌前病变予以有效抑制。

## 2 原发病灶肝癌细胞的杀灭

细胞周期失控会导致细胞无限增殖,加快瘤灶生长,这也是导致肝癌发生的一个重要因素。所以对于肝癌的临床治疗来说,对肝癌细胞生产和增殖予以有效抑制,最终诱导其分化、逐渐凋亡是一个重要方向。其中关键在于对肝癌细胞内部蛋白质、RNA 以及 DNA 等物质合成予以破坏或抑制,进而诱导细胞分化,加速其凋亡进程,以此对肝癌细胞的生长以及增殖施加干预<sup>[2]</sup>。

2.1 肝癌细胞生长与增殖的抑制 研究表明<sup>[3]</sup>,茵陈、柴胡、鱼腥草以及夏枯草四种中药萃取液可破坏 SMMC-7721 癌细胞的膜结构;小鼠肝癌 H22 细胞在薤白挥发油的影响下会逐渐解体,其中核仁与线粒体空泡样变,发生核固缩、碎裂。岩藻黄质分离自裙带菜中,属于类胡萝卜素的一种,能够对肝癌细胞生长予以有效抑制,分析认为其作用机制可能关联于下调细胞周期蛋白 D。此外,银杏叶提取物对于肝癌 Hep3B、HepG2 两种细胞增殖也有抑制效果。

2.2 诱导细胞分化 在肿瘤发病的各类原因中,细胞分化异常为关键因素,因而促进或者诱导细胞分化可视为一种有效的肿瘤治疗方法。一项临床研究<sup>[4]</sup>发现,端粒酶可维持细胞寿命,使染色体结构趋于稳定,并对细胞分裂次数有决定性作用,因此抑制端粒酶活性有几率使癌细胞衰老程序得以恢复。有学者<sup>[5]</sup>发现板蓝根二酮 B 对于肝癌细胞 Bel-7402 的增殖具有抑制效果,使其端粒酶活性减弱。而健脾理气中药能够对人肝癌细胞株 SMMC-7721 和 H22 肝癌荷瘤小鼠端粒酶表达产生抑制作用,笔者认为是健脾理气方固有的抗肿瘤机制在发挥效用。

2.3 加速癌细胞凋亡 肿瘤细胞既存在分化与增殖异常,同时又伴有凋亡异常,因此治疗药物对于肝癌细胞凋亡是否具有诱导效果也是值得临床关注的一点。中草药对于肝癌细胞的凋亡具有不同程度的诱导效果,其作用机制大多关联于凋亡相关蛋白的活性控制。研究<sup>[6]</sup>发现,半枝莲提取物对于人肝癌细胞 SMMC-7721 的凋亡具有诱导效果,药物组患者半胱氨酸蛋白水解酶活性大幅提高,而生存素蛋白与 Bcl-2 的表达则相应减弱;山豆根提取物可显著增强 p21、Bax、半胱氨酸蛋白水解酶、p53、Bad 以及 p27 的表达,同时抑制 Bcl-2 的活性,进而使 Hep3B 细胞加速凋亡。

## 3 肝癌转移的抑制

3.1 转移相关基因 激活肝癌转移基因以及转移相关基因,或者转移抑制基因失活均会影响肝癌转移与侵袭,进而对肿瘤转移产生促进或者抑制效果。在影响肿瘤转移的各类基因中,肿瘤转移基因是其

\* 基金项目:广西壮族自治区中医药管理局中医药科技专项课题(编号:GZKZ09-88)

中较为关键的、具有直接影响作用的一种,如 CD44、Rac1、mdm2 以及 Rasp21 等等。研究表明<sup>[7]</sup>,当中医治疗方案有所差异的情况下,肝癌转移抑制基因与转移相关基因二者的表达也有较大差异。王海清<sup>[8]</sup>主导的一项临床研究表明,人参皂苷 Rg3 对于肝癌细胞的转移与生长具有抑制作用,认为其作用机制与 CD44、nm23 二者表达的调节存在某种关联。此外,蜂毒素能够对 Rac1 基因介导下的癌细胞转移运动产生抑制作用,进而控制肝癌转移。

**3.2 细胞基质降解酶** 细胞的着床、脱落与细胞基质降解酶之间存在相关性,后者包括肿瘤坏死因子(TNF)、金属蛋白酶组织抑制因子(TIMP)、基质金属蛋白酶(MMP)、丝氨酸蛋白溶酶以及肿瘤生长因子(TGF)。研究表明<sup>[9]</sup>,大鼠在二甲基亚硝胺诱导下发生肝纤维化时,中药复方 861 可对其肝脏 MMP-2 的表达予以有效抑制,从而为肝星状细胞提供适宜的细胞外基质环境,有利于其维持静止状态,使肝星状细胞活性受到抑制,最终控制肝纤维化进程。此外,还有研究表明<sup>[10]</sup>皂苷 Rg3 与三氧化二砷对于肝癌细胞的侵袭和黏附可产生对抗效果。

**3.3 肝癌转移与侵袭过程中肝肿瘤血管生成的作用** Folkman<sup>[11]</sup>于 1971 年提出了肿瘤生长基于血管形成的假说,这是首次对肝癌转移与侵袭过程中肝肿瘤血管生成所发挥的作用做出的一次假设。原本处于静止状态的原癌基因在癌前病变进程中被激活,进而过度表达,并对相应的细胞因子或者生长因子产生激活效应,进而诱导血管形成。在这一过程中,血管生长相关因子发挥的作用不容忽视,其主要包括内皮素(endothelin)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、表皮生长因子(EGF)等,对此类细胞因子的表达或者合成产生抑制作用的化合物同时也存在对抗肿瘤转移的可能性,这也是肝癌治疗研究在现阶段的新靶点。一项研究表明<sup>[12]</sup>,应用新鲜壁虎冻干粉能够使小鼠 H22 肝细胞肿瘤内部 bFGF 和 VEGF 两种基因的表达得以弱化,降低瘤体微血管的分布密度。此外,还有研究表明<sup>[13]</sup>,治疗组裸鼠应用中药扶正抗癌汤后肝癌移植瘤中 bFGF 和 VEGF 两种基因的表达均被弱化,且微血管密度也大幅降低,说明利用对肿瘤内部 VEGF 合成的抑制有可能对肿瘤血管生成产生抑制效应,最终实现抗癌的目的。

#### 4 增强细胞免疫

在肿瘤转移进程中,肿瘤细胞免疫逃逸是其中的一个关键步骤。在侵袭过程中,转移潜能较高的肿瘤细胞实现转移的必要前提是规避了来自机体免疫系统的监控与杀伤。免疫逃逸通常与 T 淋巴细胞

亚群(CD3、CD4 和 CD8)、白细胞介素、自然杀伤细胞以及肿瘤坏死因子等相关。研究表明<sup>[14]</sup>,香茅草提取物口服液能够显著提高小鼠腹腔自然杀伤细胞活性,并增强了巨噬细胞对鸡红细胞的吞噬能力,发挥了肿瘤抑制与免疫调节的功能;有研究者<sup>[15-16]</sup>使用黄芪注射液针对原发性中晚期肝癌患者进行治疗,通过对 T 淋巴细胞亚群以及自然杀伤细胞施加干预来达到抗癌目的;相关学者<sup>[17]</sup>研究发现,枸杞多糖有利于提高自然杀伤细胞活性与 TNF 分泌水平,对于荷瘤鼠脾细胞数、活化 T 细胞增殖能力和分泌白细胞介素 2 的能力具有恢复和强化的作用,同时还使 H22 荷瘤鼠抗原递呈细胞功能得到强化,所以枸杞多糖的肝癌抑制机制可能是增强机体细胞免疫功能。

#### 5 对细胞传导通路的影响

研究表明<sup>[18]</sup>,肝癌细胞凋亡在肝癌的发生和发展过程中起到重要的作用,TGF- $\beta_1$ /Smad4 在肝癌细胞凋亡信号的传导中起着重要的作用,TGF- $\beta_1$ /Smad4 的激活和肝癌细胞的凋亡有密切的关系。相关学者<sup>[19]</sup>通过中药益气活血化瘀法对大鼠肝癌前病变 TGF- $\beta_1$ /Smad4 的影响研究(组方:黄芪、炒白术、丹参、川芎、当归、石见穿、地鳖虫)发现,TGF- $\beta_1$ /Smad4 的生物活性与肿瘤的发生发展密切相关,TGF- $\beta_1$ /Smad4 具有调控细胞增殖作用,对肝细胞、淋巴细胞、内皮细胞等具有生长抑制作用。肝脏组织内正常水平表达可以抑制肝细胞增殖并诱导其凋亡。随着 TGF- $\beta_1$ /Smad4 表达水平升高,抑制增殖作用降低,转为促进增殖的生物学效应,导致肝脏细胞过度增殖分化或癌变。实验表明,益气活血化瘀法可以上调肝癌细胞 TGF- $\beta_1$ /Smad4 的表达水平,并且对 TGF- $\beta_1$ /Smad4 的作用形成一定的剂量依赖性。所以,该法可能通过上调 TGF- $\beta_1$ /Smad4 的水平从而抑制大鼠肝癌细胞的形成,并对肝癌前病变肝脏细胞组织具有明显的修复作用<sup>[20]</sup>。

#### 6 结语

中医药以其独特、有效的辨证施治体系在肝癌防治方面发挥极大的功用,但就现阶段而言,中医药防治肝癌病变机制方面仍显滞后,许多中医药作用机制仍未阐明,其临床疗效得到广泛认可仍需进一步深入研究。现代医学通过高新技术手段研究肝癌病变的发生发展、转移与复发的机制相对深入,因此,中医药临床研究同样可以此为借鉴,通过微观研究方法对中医药疗效进行验证,并为之提供有效且充足的实验依据,推动中药防治肝癌再上新台阶。

#### 参考文献

[1]谢晶日,王海强,刘朝霞,等.益气活血化瘀法对肝癌前病变大鼠



Smad4 影响的实验研究[J].中医药学报,2013,41(2):20-21

[2]王海强,谢晶日,刘朝霞,等.益气活血化癥法对肝癌前病变大鼠 TGF-β<sub>1</sub>影响的实验研究[J].中医药学报,2013,41(1):18-19

[3]毛文超,宋艺君,张健,等.熊果酸对二乙基亚硝胺诱发小鼠肝癌前病变的防护作用[J].中西医结合肝病杂志,2012,22(5):287-289,292

[4]焦艺博,刘晓婷,毛文超,等.姜黄素对二乙基亚硝胺诱发小鼠肝癌前病变的预防作用[J].中国药师,2012,15(9):1 218-1 222

[5]叶永安,杨先照,江锋,等.抗纤抑癌方对肝癌前病变肝细胞生长因子及其受体的影响实验研究[C].中华中医药学会第十五届内科肝胆病学术会议暨国际中医药管理局专科专病协作组(肝病组、传染病组)会议论文集,2012.491-493

[6]谢晶日,任公平,梁国英,等.益气活血化癥法对大鼠肝癌前病变癌基因 c-myc、N-ras mRNA 表达的影响[C].中华中医药学会脾胃病分会第二十次全国脾胃病学术交流会论文集,2008.339-342

[7]吴学元,白斌,张党锋,等.NT4p53(N15)Ant 重组腺病毒对肝癌细胞腹腔种植瘤的治疗作用[J].西安交通大学学报(医学版),2014,35(1):73-76,107

[8]钱丽,海华清.海华清教授运用甘温除热法治疗原发性肝癌长期发热 1 例[J].吉林中医药,2013,33(3):306-307

[9]文朝阳,史争鸣,李霞,等.槲寄生总碱和多糖对黄曲霉菌毒素诱发大鼠肝癌前病变时血清同工酶含量的影响[J].中国药理学与毒理学杂志,2009,23(3):201-207

[10]王华,周滨,郭星,等.人参皂苷 Rh2 对肝癌 SMMC-7721 细胞增殖和细胞骨架的影响[J].中国病理生理杂志,2011,27(6):1 226-1 229

[11]Wu L,Yang YF,Ge NJ,et al.Hepatic artery injection of 131I-labelled

metuximab combined with chemoembolization for intermediate hepatocellular carcinoma: a prospective nonrandomized study[J].Eur J Nucl Med Mol Imaging,2012,39(8):1 306-1 315

[12]张飞春,张科源,贾振宇,等.壁虎冻干粉抑制肿瘤新生淋巴管实验研究[J].河北中医,2011,33(9):1 383-1 384

[13]冯兵,朱莹,贺嵩敏,等.中药罗勒胶囊对大鼠移植性肝癌 TACE 后 VEGF 和 Bcl-2 表达的影响[J].南京中医药大学学报,2013,29(2):146-150

[14]苏宏,叶江琳,刘慧,等.参芪化淤方对 H22 肝癌细胞 survivin 表达的影响[J].重庆医学,2012,41(25):2 616-2 618

[15]孙振,王忠.肝癌中医治法研究概述[J].浙江中医药大学学报,2011,35(3):468-470

[16]龙顺钦,杨小兵,吴万垠,等.原发性肝癌的中医体质类型分布及其预后因素分析[J].中国肿瘤临床,2012,39(2):101-104

[17]李涵.中医药治疗原发性肝癌的临床应用进展[J].中医临床研究,2012,4(16):114-117

[18]万凌峰,薛博瑜,柳璋璞,等.芪参清肝汤对人肝癌 SMMC-7721 细胞增殖、凋亡的影响[J].国际中医中药杂志,2013,35(12):1 079-1 081

[19]贺雄,曹文富,赵草利,等.益气化痰化癥法对肺纤维化大鼠 TGF-β<sub>1</sub>、PAI-1 的影响[J].重庆医学,2012,41(19):1 903-1 905

[20]刘静.枸杞多糖对小鼠移植性肝癌抑制作用的实验研究[J].陕西中医,2013,34(8):1 079-1 081

(收稿日期:2014-03-10)

# 针灸治疗面肌痉挛研究现状

刘潇潇

(成都中医药大学 2013 级硕士研究生 四川成都 610075)

关键词:面肌痉挛;针灸;综述

中图分类号:R745.12

文献标识码:A

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2014.10.063

面肌痉挛(Hemifacial Spasm, HFS)又称面肌抽搐,是指以一侧的面神经所支配的肌群不自主的、阵发性的、无痛性抽搐为特征的慢性疾病,无其它神经系统阳性体征,同时脑电图正常,肌电图上显示肌纤维震颤和肌束震颤波,可因疲倦、精神紧张及自主运动等加重。本病多发生于一侧,双侧者少见,好发于中年以后。面肌痉挛在中医学中属于“筋惕肉瞤、筋急、风症”等范畴,为针灸临床常见病之一。现就近 5 年来针灸治疗面肌痉挛的临床研究现状综述如下:

## 1 普通针刺

1.1 近端取穴 袁涛等<sup>[1]</sup>选取四中穴(四神聪穴各旁开 2 寸)、头颞穴(太阳穴后 1 寸与耳尖平行处)和风池穴共 8 穴组成矩阵穴方,配患侧攒竹、颊车、地仓穴,以对称平行针刺法,进针行捻转手法得气后,留针 30 min。对照组常规取穴。结果治疗组总有效率为 92.00%,明显优于对照组的 71.43%。蒋学余<sup>[2]</sup>以针刺听会、透刺阳明经穴和太阳经穴法治疗面肌痉挛 37 例,结果痊愈 19 例,显著 6 例,有效 9 例,无效 3 例,总有效率为 92%。王振林等<sup>[3]</sup>取激发点(患者面部明显跳动点,以指压迫可缓解痉挛,一般在瞳子髎、颧髎、巨髎、地仓附近),配穴合谷、太冲等,配合 TDP 灯照射患者,运用平补平泻手法,结果总有效率为 94.9%。

1.2 远端取穴 荆红存<sup>[4]</sup>以“以动制动”法治疗面肌痉挛 38 例,取背部腧穴(肝俞、肾俞、膈俞、筋缩、大椎、风门)为主穴,四肢穴(太冲、三阴交)为配穴,进针后施以平补平泻,得气后,肝俞、肾俞加电针,疗程结束后痊愈 30 例,显效 5 例,有效 3 例,总有效率为 100%。王春兰<sup>[5]</sup>观察组取四关穴(双侧合谷、太冲穴),进针后施用提插手手法得气,配患侧颊车、地仓等常规穴位浅刺,对照组常规取穴法治疗,结果观察组痊愈率为 52.9%,总有效率为 97.0%,对照组痊愈率为 26.5%,总有效率为 94.1%。杨军雄等<sup>[6]</sup>综合组取三焦针法主穴(膻中、中脘、气海和双侧血海、足三里、外关)配双侧风池,对照组采用常规取穴针刺治疗。结果综合组临床总有效率为 92.5%,优于对照组的 75.0%。

1.3 针刺手法 胡芳等<sup>[7]</sup>取患侧阿是穴采取浅针围刺,间隔为 0.5~1 cm 宽,针尖紧贴皮肤快速捻转进针,进针 0.1~0.2 cm,使针体悬吊,不施任何行针手法,结果总有效率为 96.67%。陈静<sup>[8]</sup>治疗组选取颤搐剧烈的部位,一次取 3~6 处,眼周颤搐的取攒竹、阳白、鱼腰、太阳、四白,口周颤搐的取地仓、颊车、迎香、承浆,均采用一寸毫针,直刺,深度为 0.8~1 分,不施手法;对照组采用常规针刺治疗。结果治疗组总