

论活血化瘀法在防治肿瘤复发转移中的应用

夏宁俊¹ 田永立² 王国方¹

(1.丹阳市中医院,江苏丹阳 212300; 2.江苏省中医院,江苏南京 210029)

摘要 肿瘤患者存在着血液黏滞度增高、血液流变性异常及微循环障碍等病理性改变,瘀血形成是肿瘤复发转移的重要病机,以活血化瘀法配合其他治法,使机体达到气血调和、阴阳平衡的状态,可广泛用于防治肿瘤复发转移。常用的治法有:益气温阳,活血化瘀;滋阴养血,活血化瘀;调理气机,活血化瘀;祛瘀解毒,活血化瘀。

关键词 血瘀 活血化瘀 肿瘤复发 肿瘤转移 中医病机

中图分类号 R273 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2017)06-0056-04

目前恶性肿瘤的发病率居高不下,尽管手术、化疗、放疗、分子靶向治疗等抗肿瘤手段不断发展和应用,但仍不能有效阻止肿瘤的复发转移。复发转移往往预示着较差的预后,因此需要不断探索防治复发转移的有效方法。中医学认为,气血失调、阴阳失衡为百病之源,且临床研究已证实肿瘤患者多存在血瘀证表现,笔者以活血化瘀法为主联合他法用于防治肿瘤的复发和转移,以求调和气血、平衡阴阳,疗效良好,颇有感悟,试论述于此。

1 肿瘤患者病机特征

中医认为疾病的发生与正气不足相关,如《素问遗篇·刺法论》云:“正气存内,邪不可干”,肿瘤作为一种慢性消耗性疾病更是如此,故有“正气虚则成岩”之说。正气是气血津液运行的动力,其中以血液运行最为重要。血脉中,内至脏腑,外达皮肉筋骨,如环无端,运行不息,脏腑得养,体健无恙。若正气亏虚,血运缓慢,局部阻滞,停而为瘀。《医林改错》论述:“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀。”同时,气虚亦可影响气机运化和津液运行,产生气滞、痰湿等病理因素,且均可与瘀血交杂,稽留于内,变生癌毒。王清任云:“气无形不能结块,结块者,必有形之血也。”总之肿瘤的总病机为全身属虚,局部为实,最实之处,必有血瘀。有关肿瘤血瘀证的研究已证实,肿瘤患者存在着血液黏滞度增高、血液流变性异常及微循环障碍等病理性改变^[1]。

从传统的手术、放化疗到新近的分子靶向治疗,在控制肿瘤的同时,不可避免地产生治疗相关毒副作用,因此在西医治疗后加用中医辨证论治,可缓解因治疗引起的毒副反应,亦可有效地防治复

发转移。手术可加重脾胃亏虚,正气损伤,同时切除肿瘤后,机体的邪实因素减少,但仍存在手术不能切除之处,瘀邪尚在,成为日后复发之隐患。化疗对机体的影响主要在于损伤脾胃,耗伤气血,并可在一定程度上加重瘀血之势,这可能与肿瘤细胞坏死释放促凝血物质,化疗药物损伤血管内皮细胞启动凝血机制等因素相关。放疗射线为火毒之邪,首伤气阴,气阴亏虚,虚火内生,灼血成瘀,加重瘀血程度,形成气阴亏虚、瘀血内结之势^[2]。分子靶向治疗常见的毒副反应如皮疹、出血、高血压等可辨证属瘀血内阻,或夹气虚,或夹阴虚^[3]。西医治疗难以将肿瘤细胞全部杀灭,仍有部分肿瘤细胞或癌栓存在,当多种病机导致瘀血加重,兼见气血失调、阴阳失衡时,肿瘤细胞便可着床生长,造成复发转移。

2 活血化瘀法切合肿瘤患者病机特征

中医历来认为气血失调、阴阳失衡为百病之源,“人之所有者,血与气耳”,“血气不和,百病乃变化而生”,“瘀血为病,遍及大小方脉”。故以活血化瘀法为主,配合其他治法,能直接作用于气血,发挥扶正祛邪、消除疾患之功。以活血化瘀法为中心,配合和、清、温、补等各种方法,达到血脉通畅、气血调和、阴阳平衡的状态,既能祛邪治疗实证,亦可扶正治疗虚证,切合恶性肿瘤“全身属虚,局部为实,最实之处,必有血瘀”的病机特点,亦适用于西医治疗后患者“气血阴阳失衡,夹有血瘀”的机体特征,故以活血化瘀法为主防治肿瘤复发转移具有充足的理论支持。从现代医学的角度来看,具有抗肿瘤作用的活血化瘀类中药可以改善肿瘤高凝状态,通过促进纤溶,抑制血小板聚集,减少癌栓形成,使癌细胞与毛细血管

基金项目:2015年度江苏省中医药科技项目(YB2015147)

内皮粘连性下降,转移灶内新生毛细血管退化以及加强循环中的免疫识别,从而减少转移的发生^[4]。

3 活血化瘀法的具体应用

3.1 益气温阳,活血化瘀 脾为后天之本,肾为先天之本,脾肾之气共同维系生命活动,但肿瘤患者或因久病耗伤,或因饮食失调,或因情志不畅,或因治疗损伤,造成脾肾之气亏乏,气虚推动无力,血流缓慢,留滞局部,继而成瘀。诚如张景岳所云:“人之气血,犹源泉也,盛则流畅,少则壅滞,故气血不虚则不滞,虚则无不滞者。”正气亏虚,瘀结体内,夹杂他邪,伺机而发,故气虚血瘀是引起复发转移的常见病机,患者常可见全身乏力、纳差便溏、全身消瘦等症状。因“气虚为阳虚之渐,阳虚为气虚之极”,加之部分医家大量使用清热解毒药物,耗伤阳气,故患者又可伴见阳虚症状,如腰膝痠软、畏寒肢冷、肢倦无力等。阳虚内寒,温煦失职,血液凝滞,加重血瘀,亦可造成肿瘤复发转移。故有学者从“传舍”理论探讨肿瘤的复发转移过程,认为癌毒的产生和转移本于正虚,正虚是癌瘤传舍的前提^[5]。关于肿瘤复发转移的病机耗伤学说认为,癌毒的扩散与转移趋势超过了正气的防护约束力,疾病便会进展,也是以正气亏虚为基础病机^[6]。目前研究认为癌症患者免疫功能低下,使免疫活性细胞难以识别、杀灭存在于血液微循环中具有转移能力的癌细胞,导致转移的形成,符合中医气虚血瘀之病机^[7]。

仲景之“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”开启了中医治未病之先河,亦适用于防治肿瘤的复发转移。对辨证属气虚(或兼阳虚)血瘀者,治当益气温阳、活血化瘀,以扶正祛瘀、调和气血,防治复发转移,常以炙黄芪、党参、炒白术、山药等益气药物,仙灵脾、仙茅、菟丝子、肉桂等温阳药物与莪术、三棱、三七、丹参等活血药物同用,其中笔者喜用三七,融扶正与活血于一体,活血而不伤正,尤切合气虚血瘀之病机。笔者观察到益气法与化瘀法同用能增加患者食欲,促进脾胃运化,如将黄芪、党参与三棱、莪术同用,张锡纯论述为:“(三棱、莪术)若与参、术、芪诸药并用,大能开胃进食,调和气血。”补阳还五汤、当归补血汤是益气化瘀的代表方剂,临床可根据情况选用。药理研究证实益气扶正药物能够调节机体免疫功能,提高抗癌细胞数量,增加免疫因子活性,从而增强免疫细胞及因子对癌细胞的攻击能力,尽可能地多杀灭癌细胞^[8-9]。组织局部免疫功能的增强,可减少从原发灶脱离并进入循环中的癌细胞数量,从而减缓转移灶的形成和发展。

3.2 滋阴养血,活血化瘀 津液和血液同属人体阴血,阴血充足,则血行流畅,若阴血亏虚,血少质黏,则

易留滞成瘀。正如《读医随笔》指出:“夫人身之血……人血亦可粉可淖也,其淖者津液为之合和也,津液为火灼竭,则血行愈滞。”瘀血阻滞,影响新血生成,而新血不生,瘀血难以自去。瘀血阻络,若伤及脾胃,运化失常,营气与津液生成减少,则加重阴血亏虚,形成恶性循环。瘀血阻滞,夹邪于内,乘虚而发,引起复发转移。此病机常因久病损伤、汗吐耗伤、辛燥太过、放疗损伤等引起,故患者常见五心烦热、口干盗汗、头晕心慌等阴血亏虚症状。有学者提出阴血亏虚与肿瘤的复发转移密切相关,依据有两方面:一为癌瘤易伤阴血,肿瘤的发展始终伴随着人体阴血的不断被销铄,日渐出现消瘦乏力症状,最终导致阴血亏竭的恶病质出现。二为阴静阳燥,阴血本为液态样物质,其性为静,若阴血亏虚,阳气相对较旺,则易出现阳燥之象,这与癌瘤的横溢流窜之性相似^[10]。因此有学者基于阴虚的理论基础,提出肿瘤转移的“内风病机学说”,认为恶性肿瘤导致脏腑功能失调,气血阴阳亏虚,渐至虚风内生,挟瘀痰诸邪,流窜全身脏腑经络,甚或停滞于内,聚结成积,造成复发转移^[11]。

阴血亏虚更多见于肺癌、肝癌、卵巢癌等肿瘤中,而这些脏腑也是肿瘤转移的常见部位,因此应根据脏腑的特征,先安未受邪之处,采用滋阴养血、活血化瘀之法。四物汤最切合此法,方中熟地、当归、白芍补血生精,当归、川芎活血祛瘀,该方补中有散,散中有收,祛瘀生新,调和气血,平衡阴阳。若加桃仁、红花等加强活血化瘀之力,即为桃红四物汤,研究证实本方能通过抑制血管内皮生长因子(VEGF)和肿瘤的微血管密度(MVD)来抑制肿瘤血管生成,从而具有治疗肿瘤和防治肿瘤复发转移的作用^[12]。世人常以东垣之“通幽汤”治疗瘀血内阻之噎膈,但观其组方,生地、熟地滋阴养血,桃仁、红花活血祛瘀,当归两者兼顾,实为阴虚血瘀之佳方,笔者用于治疗胸部肿瘤特别是食管癌放疗后进食不畅、咽干舌燥者,颇有良效。临床实践中常加女贞子、墨旱莲、枸杞子、黄精、制首乌、桑葚子等药物平补肝肾阴血,以求阴阳之平衡,若常规补益之法疗效欠佳,亦可考虑使用阿胶、炙鳖甲、炙龟版等血肉有情之品填精益髓、滋补真阴。

3.3 调理气机,活血化瘀 血属阴而主静,不能自行,必赖于气的推动,正气充足,气机通畅,不易郁滞,气血协调,体健无病。若气机阻滞,血壅不畅,气血失调,机体失衡,则易生百病。气机阻滞可表现为全身气机失调和局部气机郁结。从全身气机而言,患者罹患恶病,易出现抑郁、焦虑、恐惧等不良心理,情志不畅,肝气内结,久则影响气机,导致血瘀,气血失调,阴阳失衡,疾病容易加重,甚至出现复发转移,如

《澹寮集验方》中记载:“盖五积者,因怒忧思七情之气,以伤五腑,而成病也。”现代临床报道也表明具有不良心理因素的患者更容易出现复发转移,有更差的预后^[3],说明情志不畅在肿瘤复发转移中有明确作用。从局部气机而言,表现为脏腑局部气机的失调,如手术后腹泻便溏多为脾气不升,化疗后恶心呕吐多为胃气上逆,放疗后干咳无痰常为肺气上逆,脾胃肝肺诸脏气机失调,引起血瘀局部,继而气血失调,为复发转移之伏邪。因脾胃为气机升降枢纽,生化之源,若影响到脾胃局部气机,不仅会出现“脾气不升,胃气不降”,亦可能使脾胃运化功能失职,引起气血亏虚,加重前述气虚血瘀之象。

《景岳全书》指出:“血必由气,气行则血行,故凡欲治血,则或攻或补,皆当以调气为先。”故气滞血瘀,治当调理气机、活血化瘀,令其调达,而至和平,改善机体内在环境,达到阴阳之平衡。详而言之,当分调理全身气机和疏通局部气机。调理全身气机可仿王清任逐瘀汤类方之思路,以理气药配伍活血药,气血同治,疗效良好。如董强等^[14]报道血府逐瘀汤能改善小细胞肺癌患者的微循环障碍和血流变学异常,增强化疗药物抗肿瘤作用,改善患者生存质量。同时应加强对患者的心理疏导,告知患者肿瘤可治可防,消除患者的不良心理,减轻患者心理负担,鼓励其多与他人交流,参加社会活动,积极配合治疗,减少肝气郁结。疏通局部气机则需辨清气滞何脏,分而论治,疏通局部气血,如脾胃气机失调,常仿东垣之升阳法,在健脾和胃的同时加用升麻、柴胡、葛根等升发脾气,以恢复脾胃升降之功。清气不升,必有浊气不降,蕴结体内,施以茯苓、泽泻、草豆蔻泄浊和中,以助升阳之力。

3.4 祛瘀解毒,活血化瘀 瘀为水液代谢障碍所形成的病理产物,瘀的形成主要责之肺脾肾功能之失调,运化水湿无力,由内而生。瘀随气升降流行,内至五脏六腑,外流筋骨皮肉,形成多种病症,如《杂病源流犀烛》谓:“瘀之为物,流动不测,故其为害,上至巅顶,下至涌泉,随气升降,周身内外皆到,五脏六腑俱有。”瘀的这种特性与肿瘤细胞的转移特征相似。有学者认为,瘀与肿瘤密切相关,可将瘀分为“良瘀”和“恶瘀”,肿瘤当属“恶瘀”,并进一步将“恶瘀”分为瘀核、瘀浊、瘀络,分别与现代医学肿瘤细胞、细胞间质、供应肿瘤细胞营养的血管相参照^[15]。笔者认为“恶瘀”之“恶”在于瘀瘀毒相互夹杂,或由瘀瘀郁久成毒,或夹杂体内瘀毒,如王文萍等^[16]提出肿瘤转移的“瘀毒流注”学说,该学说认为肿瘤转移是因瘀毒流注、络损血瘀引起,擅于流窜的瘀湿与肿瘤邪毒胶结,流注脏腑经络发生转移,肿瘤转移

是以脏腑虚损为本,瘀毒损络成瘀为标。湿邪同样是水液代谢障碍所致,常与瘀邪合并存在,但较瘀邪更为清稀,易聚于局部,如湿停胸中,引起悬饮,湿停腹中,引起鼓胀,类似肿瘤转移造成的胸腹水。湿聚之处,必然引起局部气血不畅,产生血瘀之证。

津血同源,瘀瘀相关,临证当瘀瘀并治,此时化瘀有利于祛瘀,祛瘀有利于化痰,瘀瘀并除,邪气减少,正气恢复,阴阳得以平衡,疾病宜于康复。瘀瘀同治首推《万病回春》之双合汤,方中陈皮、半夏、茯苓、白芥子祛瘀化湿,当归、川芎、白芍、生地、桃仁、红花活血养血,瘀瘀并治,津血同调。若患者存在复发转移的高危因素,如分期较晚、肿瘤指标偏高、分化较差等,且辨证属瘀瘀互结者,可加用具有软坚散结的药物,如海藻、山慈菇、海浮石化瘀散结,地鳖虫、穿山甲、水蛭活血散结。仲景之鳖甲煎丸原治“胁下癥块,久症不愈”之症母证,观其组方,亦是以祛瘀化瘀为治,尤适用于肝癌等腹部肿瘤的治疗,研究证实该方能抑制肝癌荷瘤小鼠 VEGF 的高表达及下调其受体 Flt-1 的表达,从而具有抑制肝癌的侵袭和转移作用^[17]。瘀湿同出一源,基础研究发现,组织水肿是肿瘤侵袭、转移的常见现象,利尿消肿药能够减少组织水肿,可能为抗转移治疗提供一种有效途径,可在预防肿瘤复发转移中辨证应用。

4 结语

以活血化瘀为中心,配合其他中医治法,国医大师颜德馨称之为“衡法”^[18]。临证应力求肿瘤患者气血阴阳之衡,五脏六腑之衡,机体状态之衡,如此才可延长生存期。治疗时根据患者的气血阴阳盛衰情况,以活血化瘀法为主,合理地配合使用益气温阳、滋阴养血、调理气机、祛瘀解毒等方法,能有效地防治肿瘤患者的复发与转移,值得进一步研究。

参考文献

- [1] 钱丽燕,郭勇.恶性肿瘤高凝状态——血瘀证——活血化瘀的思考[J].中华中医药学刊,2013(4):856.
- [2] 杨栋,张培彤.手术、放、化疗对恶性肿瘤患者血瘀证的影响[J].辽宁中医杂志,2015,42(1):16.
- [3] 屠洪斌,董志毅,王少墨,等.原发性肺癌中医证型规律与化疗及靶向治疗的相关性研究[J].世界科学技术-中医药现代化,2014,16(9):1997.
- [4] 黄良文,刘建民,袁淮涛.活血化瘀中药抗肿瘤转移作用的研究进展[J].中国医药科学,2014,4(6):37.
- [5] 张健,王沛.中医传舍理论与肿瘤转移[J].中国中医基础医学杂志,1999,5(6):5.
- [6] 李忠,刘丹,刘杰,等.肿瘤中医“耗散病机假说”的建立和固摄法的提出[J].南京中医药大学学报,2006,22(3):140.
- [7] 薛娜,林洪生.免疫编辑理论与中医药抗肿瘤免疫[J].中医杂志,2012,53(21):1801.

Box-Behnken 响应面法优化马钱子凝胶膏基质处方研究

朱静娟^{1,2} 张丽¹ 陆晔辉^{2,3} 刘跃^{2,3} 曹晓军^{2,3}

(1.南京中医药大学药学院,江苏南京 210023; 2.云南白药集团无锡药业有限公司,江苏无锡 214028;
3.云南白药集团药物创新研发中心,云南昆明 650111)

摘要 目的:利用 Box-Behnken 响应面法设计优化马钱子凝胶膏剂的基质处方。方法:以初黏力为评价指标,对马钱子凝胶膏剂处方进行优选。用 Box-Behnken 响应面法对主要因素进行优化,并且进行多元线性回归与二项式方程拟合,预测最佳工艺。结果:聚丙烯酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、甘羟铝对凝胶膏剂的性能影响显著,二项式方程复相关系数 R^2 为 0.8883,最佳配比为聚丙烯酸钠 3.0g、聚乙烯吡咯烷酮 2.0g、甘羟铝为 0.5g。结论:Box-Behnken 响应面法优化出来的马钱子凝胶膏基质处方具有很好的黏附性,为马钱子凝胶膏的开发奠定了基础。

关键词 Box-Behnken 设计 凝胶膏剂 马钱子提取物

中图分类号 R282.71 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2017)06-0059-03

马钱子为马钱科植物马钱 *Strychnos nux-vomica* L. 的干燥成熟种子,具有通络止痛、散结消肿之功^[1],主产印度、泰国和我国云南等地,临床广泛应用于恶性肿瘤、各种疼痛、痹症、神经症、骨伤科疾病、风湿及类风湿关节炎^[2]。研究发现,马钱子碱具有中枢镇痛作用,其不仅能增加吗啡的镇痛作用,还能延长其镇痛时间^[3]。近年来,中药经皮给药系统研究和开发得到迅速发展,马钱子经皮给药镇痛因其药效良好、无成瘾性、不良反应少及资源丰富等优势,引起研究者的重视^[4]。本课题组将马钱子制备成凝胶膏剂经皮给药,以降低马钱子中有毒成分的突释,从而降低其

毒性。本研究针对由马钱子提取物制成的黏性适中、制剂成形性合格的凝胶膏,分别进行制剂基质研究和处方载药量的考察,现将结果报道如下。

1 材料

1.1 药品与试剂 聚丙烯酸钠 NP-800(昭和电工株式会社);聚乙烯吡咯烷酮 K-90(上海兆衡实业有限公司);交联聚维酮 XL-10(上海兆衡实业有限公司);甘油(上海嘉里油脂);甘羟铝(上海柯豪国际贸易有限公司);酒石酸(浙江兰溪盛打酒石酸有限公司);乙二胺四乙酸二钠 EDTA-2Na(西陇化工股份有限公司)。

- [8] 张蔷,高文远,满淑丽.黄芪中有效成分药理活性的研究进展[J].中国中药杂志,2012,37(21):3203.
- [9] 付成国,文连奎,董然.轮叶党参化学成分与药理作用研究进展[J].中药材,2007,30(4):497.
- [10] 孙有智,刘红宁,朱卫丰,等.“阴虚癌瘤相关”假说的提出及其意义[J].江西中医学院学报,2008,20(4):1.
- [11] 王志学.癌转移的中医药预防思路[J].国医论坛,2000,15(2):22.
- [12] 杨海燕,童彩玲,楚爱景,等.桃红四物汤对乳腺癌血管生成的影响[J].广州中医药大学学报,2012,29(6):623.
- [13] 吴晓.社会心理因素对肿瘤的影响[J].医学综述,2013,19(2):258.
- [14] 董强,刘桂芹,刘建新,等.血府逐瘀汤加味治疗中晚期小细胞肺癌临床研究[J].河南中医,2014,34(9):1758.
- [15] 孙大志,修丽娟,陆晔.魏品康治疗胃癌学术思想并验案

举隅[J].辽宁中医杂志,2010,37(4):600.

- [16] 王文萍,姜良铎,刘明.肿瘤转移“痰毒流注”病机假说的研究思路[J].辽宁中医杂志,2002,29(3):137.
- [17] 罗庆东,王月飞,赵红晔,等.鳖甲煎丸对肝癌荷瘤小鼠肿瘤组织生长及转移的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(14):230.
- [18] 范征吟.全国名老中医颜德馨教授首创“衡法”的学术思想和临床应用[J].上海医药,2001,22(10):466.

第一作者:夏宁俊(1987—),男,医学硕士,住院医师,研究方向为中医药治疗恶性肿瘤。

通讯作者:王国方,医学士,副主任中医师。
593166088@qq.com

收稿日期:2017-03-10

编辑:吴宁