

血小板与肿瘤转移及活血化瘀中药的抗转移作用

中国中医研究院基础理论研究所病理室 李晓琳

近年有关恶性肿瘤血行转移机制方面的临床和实验研究相当丰富。特别是关于肿瘤血行转移与血小板的关系越来越受到人们的重视,其研究取得了较大的进展。活血化瘀中药抗肿瘤转移的作用业已被广泛认识。本文仅就国内外有关血小板与肿瘤转移的关系及活血化瘀中药抗肿瘤转移作用方面的研究进展综述如下。

血小板与瘤栓的形成及滞留

瘤栓的形成及滞留是肿瘤血行转移的关键。早在 1878 年 Billroth 首先观察到荷瘤鼠血栓中含有瘤细胞,即瘤栓,并提出肿瘤的转移与瘤栓的形成有关。近年来,各种组化、超微结构、免疫学和放射性同位素等研究均证实肿瘤细胞与血小板确实存在相关性。Wood 使用显微照相术观察到瘤细胞在入血接触内皮细胞后不久即迅速被微血栓包绕^[1,2]。Jones 等^[3]给大鼠静脉内注射 Walker 256 (W256) 细胞发现肺小动脉和毛细血管内单个或小团瘤细胞被血小板和纤维蛋白形成的网状结构所包绕,扫描电镜可见血小板在瘤细胞和内皮下基质间形成粘连桥^[4]。Gasic 等于 1968 年发现静脉注射 TA₃ 腹水瘤细胞前给予神经氨酸酶可防止转移灶的形成,并发现这是由于神经氨酸酶造成血小板数量减少所致,其抗转移效应可由输注血小板而逆转^[5]。Tanaka 等用兔抗鼠血小板血清粘膜下注射造成小鼠血小板减少症,然后静脉注射 Lewis 肺癌 (3LL) 和 B16 细胞悬液观察肺内转移情况,发现其肺转移灶数明显低于血小板正常组小鼠^[6]。Hilgard 等也有类似报道,并发现循环血中血小板数减少的程度与注射的肿瘤细胞数有关^[6]。

肿瘤细胞入血后如何活化血小板而形成瘤栓目前机理尚不十分清楚。有研究发现完整的瘤细胞可产生血小板凝血因子。Cavanaugh 等^[7]从啮齿类动物肿瘤中纯化一种血浆膜蛋白,该蛋白具有血小板聚集活性/前促凝活性 (PAA/PCA),它可通过独立的血浆因子Ⅴ活化同源性血小板聚集和血浆凝聚。肿瘤细胞还可分泌促凝血因子 (CCF) 使荷瘤机体外周血液处于高凝状态^[8]。

循环于微血管系统中的瘤细胞的滞留是形成转移

的关键环节。瘤细胞一旦从原发灶脱离入血,血小板就参与瘤细胞的滞留。血小板减少可明显地减少瘤细胞的滞留机会^[9]。

肿瘤血小板聚集率与其转移活性的关系

如前所述,肿瘤细胞可诱发血小板的聚集,这是肿瘤转移的早期阶段。有关瘤细胞血小板聚集率与其转移活性的关系目前研究结论不一。有人认为瘤细胞血小板聚集率与其体内转移活性呈正相关。Tanaka 等^[6]将具有高、中、低肺转移活力的 B16、3LL 和 MH134 瘤细胞静脉内接种,发现 B16 细胞的前促凝活性、纤维蛋白生成和血小板聚集活性均明显高于后两者,3LL 处于中等水平,而 MH134 最低。Grignani 等^[10]用小鼠纤维肉瘤 (mFS6) 体内不同转移活性的两个亚系 M₁ (高转移活性) 和 M₂ (低转移活性) 进行体外血小板聚集实验,发现只有 M₁ 可引起人血小板不可逆的聚集,而 M₂ 则无此作用。M₁ 瘤细胞在培养基中可释放一种活性物,直接刺激血小板聚集,并有利于血小板对 ADP 的反应,且肿瘤细胞的转移活性越高,这种活性作用也越大。

但有些作者则认为血小板的聚集活性与肿瘤的转移力并不一定呈正相关。Kimura 等^[11]用 B16 的两个不同转移活性亚系 F₁ (低) 和 F₁₀ (高) 比较其血小板聚集率,结果 F₁₀ 的血小板聚集百分率明显高于 F₁。但进一步将肿瘤细胞克隆化,则发现瘤细胞的肺转移力与其血小板聚集活性无关。因而提出血小板聚集率不是瘤细胞株实验性肺转移特性的确切指标。Mahalingam 等^[12]用乙酰胆碱在 C₅₇BL/6J 小鼠诱发的纤维肉瘤系 PAK17,发现克隆化分出的 PAK17·15 为高血小板聚集、高转移率表现型,认为是肺转移形成的必要条件。Sugimoto 等^[13]用小鼠结肠腺癌的两个低转移克隆 NL-14 和 NL-44 对比也发现, NL-14 缺乏血小板聚集力,但体内生长活性较强。相反 NL-44 有较强的血小板聚集活性而体内增殖力却不佳。进一步将两个瘤株混合培养并予处理使成混合瘤株,发现凡既有血小板聚集活性又有良好增殖力的瘤株,静脉注射后肺转移灶明显高于原系瘤株,二者缺一肺转移则少。上述结果表明,血小板聚集率与体内肿瘤细胞的生长潜力是结肠

腺癌^[26]产生实验性肺转移的决定因素。

由此可见,血小板被循环血中的瘤细胞活化而产生聚集,虽然肿瘤细胞血小板聚集率不是决定该肿瘤体内转移活性的唯一因素,但一般认为,部分瘤细胞体外血小板聚集率与其体内转移活性呈正相关。

血小板代谢产物与肿瘤转移的关系

瘤细胞作用于血小板的过程中,不仅引起血小板聚集以利于其在血循环中的存活、滞留,同时还使血小板在聚集活化过程中释放出多种活性物质,后者又进一步影响血小板的聚集和瘤细胞的血行转移。Hara等^[14]发现人血小板溶解产物中含有促进恶性肿瘤细胞生长的活性物质。这种活性因子主要储存在血小板 α 颗粒中。在血小板所含有的生长因子中,研究较多的是血小板生长因子(PDGF)。在某些因素的作用下血小板可释放PDGF,并在局部发挥作用^[15]。据报道PDGF可刺激48种肿瘤细胞的增殖。外源性PDGF可促进间质细胞的生长、转化,且它不仅能促进PDGF应答性肿瘤细胞的发生和发展,还能间接促进PDGF非应答性瘤细胞的发生和发展。Kelly报告PDGF能诱发C-myc癌基因的mRNA,说明PDGF与癌基因激活有关^[16]。

血小板还分泌一种蛋白质,称为血小板聚集素(TSP),可促进瘤细胞的转移。Tuszynski等^[17]将人TSP在小鼠静脉注射T241肉瘤细胞前5分钟静脉注射,可促进肿瘤肺转移的形成。一些迹象表明:(1)TSP能促进瘤细胞在肺内早期快速滞留;(2)TSP体外能促进瘤细胞的粘附;(3)血小板减少症小鼠和药物抗凝小鼠的TSP不能促进肺转移的形成,因而TSP对瘤细胞血行转移的效应依赖于血小板和正常血浆凝血系统的存在。Mosher等^[18]研究发现体外培养的人肺静脉内皮细胞亦能分泌这种糖蛋白,它是凝血酶敏感蛋白,存在于血小板的 α 颗粒中,为一种内源性凝血素,在肿瘤转移过程中起重要作用。

由此可见,血小板在入血瘤细胞的作用下发生聚集、活化和释放反应,其中许多活性因子如PDGF等可促进瘤细胞的生长和转移。

活血化瘀中药对肿瘤血行转移的影响

随着抗凝药物防治肿瘤血行转移研究的开展,对中药的研究,特别是活血化瘀药对血小板功能、血粘度及其抗肿瘤作用方面的研究也日渐广泛和深入^[19]。

中医学认为肿瘤形成主要系气血失调、气滞血瘀、肿大成积、留而不去所致。治疗上常用活血化瘀、软

坚散结、攻逐血积等治则。临床研究发现肿瘤患者大多存在血瘀现象^[20]。中医血瘀证的主证之一是否象异常。上海华山医院陈健民等对530例癌症患者舌脉观察发现异常率为93.96%,有转移的患者舌脉异常大于无转移者^[21]。李佩文等^[22]对500例食管癌患者舌象观察,发现食管癌组舌象以紫舌、红舌为多,分别为178例(35.6%),150例(30%)。紫舌患者红细胞平均体积及血红蛋白含量均明显高于正常人对照组,提示血粘度增高。食管癌患者愈至晚期,紫舌出现率亦愈高。紫舌明显者常可发现肿瘤已经转移^[22]。胡庆福等^[23]观察舌粘膜征与血小板聚集、血液流变性和微循环的关系,发现恶性肿瘤患者的微循环障碍均较明显,尤以肿瘤舌粘膜征异常者为严重,主要表现为异形管袢增多、微循环中血细胞聚集明显、血流速度减慢。肿瘤舌粘膜征异常者其全血粘度、血浆粘度和红细胞电泳率均显著高于健康人。恶性肿瘤患者血液呈高凝状态,血小板数及血小板活性均增高^[24]。陈燕云等^[25]研究发现肿瘤患者血液高粘状态异常率为82.7%,表现为红细胞压积、全血比粘度、血浆比粘度、红细胞电泳时间、纤维蛋白含量、红细胞沉降率等6项血液流变学指标的异常,后者又与肿瘤转移、复发及死亡有关。由此可见,血瘀证的实质为血液流变学的变化^[26]。血瘀证的血液处于浓、粘、聚、凝的“高凝状态”。可见青紫舌和血液流变学变化可作为恶性肿瘤患者预后的客观指标。据此,医界近年应用活血化瘀中药单、复方治疗恶性肿瘤取得了一定的进展。临床和实验研究表明:活血化瘀药具有抗凝、抑瘤及抗转移作用。上海华山医院陈健民观察440例癌症患者发现82.7%有不同程度的血高粘状态,并以活血化瘀方剂芎龙汤治疗效果较好,有效率为56.2%^[27]。陈燕云等^[25]用芎龙汤治疗癌症患者,亦获同样效果。体外实验表明该药有中度的反突变作用。有人用赤芍A和丹参与小量化疗药物合用,可显著减少肿瘤的肺转移^[28]。李祥云^[29]以活血化瘀为主治疗附件肿块获良效。西安医科大学第一附属医院张玉五等^[20]用丹参治疗35例恶性淋巴瘤,结果表明丹参对COP化疗方案有增效作用。用丹参、鸡血藤等活血化瘀药与喜树碱并用治疗小鼠白血病瘤株L615,可延长生存期60%,并相对降低了喜树碱的毒性,认为这是由于改善了血液循环、增加血流量而充分发挥了化瘀药的作用所致^[19]。邱佳信等^[30]研究发现活血化瘀中药地鳖虫、穿山甲等有反突变作用,可起到防治肿瘤的目的。

翁维良等^[31]将20种活血药分为补血养血、活血

化瘀、攻瘀散血和破瘀祛瘀等四类,对比观察结果表明,破瘀祛瘀类药物对降低血液粘滞性及红细胞聚集性的作用较为显著,其次为活血化瘀、养血活血类药物。进一步研究活血化瘀中药的有效成份及单药发现,桂枝、牡丹皮、赤芍、桃仁、红花等体外均有较强的抑制血小板聚集作用。丹参素的衍生物 β -苯乳酸体外实验可明显抑制ADP诱导的兔血小板聚集作用,静脉给药同样也可抑制ADP诱导的大鼠血小板聚集⁽³²⁾。赤芍有效成份没食子酸丙酯(赤芍801)抗花生四烯酸引起的血小板聚集优于阿斯匹林,且可降低受试动物的血粘度⁽³³⁾。刘京等⁽³⁴⁾研究证明赤芍801可抑制TXA₂生成过程中所需的环加氧酶,使TXA₂的生成减少。汪钟等⁽³⁵⁾研究认为当归和川芎共有的有效成份之一阿魏酸钠,是一种选择性的TXA₂合成酶抑制剂,可使TXA₂生成减少,但不减少PGI₂的生成。使TXA₂/PGI₂的水平不利于癌细胞形成血栓。益母草提取物K物质亦有抗ADP诱导的血小板聚集作用,且可显著改善异丙肾性微循环障碍⁽³⁶⁾。有人证明赤芍有抗癌增效作用,可能与其增加癌细胞、瘤组织和荷瘤小鼠血浆cAMP的含量有关⁽³⁷⁾。

目前认为⁽¹⁹⁾,活血化瘀中药抗肿瘤的机理主要有以下几方面:(1)对肿瘤细胞的直接抑杀作用;如莪术、三棱、当归、川芎、红花、赤芍、地鳖、水蛭、穿山甲等对实验动物肿瘤模型均有一定的抑制作用。(2)对抗肿瘤药物的增效作用;丹参等可改善机体的血液循环,增加局部血流量,改善局部缺氧状态,使抗癌药及其它抗肿瘤成份易于深入瘤体而充分发挥作用。(3)对抗肿瘤细胞引起的血小板聚集及血栓的形成;减少血栓对瘤细胞的保护,有利于免疫系统对瘤细胞的清除。(4)降低血小板的粘附聚集,降低纤维蛋白含量,增加纤维蛋白的溶解,增加血流量,改善血液循环及机体的高凝状态,使肿瘤细胞处于抗癌药物及机体免疫功能控制下,借以提高疗效。(5)提高免疫功能;活血化瘀中药有双重调节作用,既可直接抑制癌细胞,又可增加非特异免疫系统功能。张蕴芬等⁽³⁸⁾研究当归补血汤对正常小鼠免疫功能的影响,表明其对腹腔巨噬细胞功能有明显促进作用。张丽蓉⁽³⁹⁾观察血府逐瘀胶囊对C₅₇BL/6,TAⅡ小鼠免疫功能的影响,结果示该药可促进吞噬细胞的吞噬功能,拮抗氢化考的松抑制巨噬细胞吞噬功能的作用;使抗体生成细胞增多;抗体分泌增加,且可活化T、B淋巴细胞的功能。

活血化瘀中药抗肿瘤转移作用的临床和实验研究虽已取得一定成果,但结论仍不一。李学汤⁽⁴⁰⁾用几

种活血化瘀药对小鼠肝癌细胞形成肺转移进行初步实验观察,所用药为丹参、复方丹参、赤芍、当归、红花、鸡血藤、阿魏酸钠和川芎嗪。结果表明大多数该类药有促进转移作用。认为单味中药本身也是由许多具有不同药理作用的成份组成的“复方”,抗凝作用即使可以减少转移,但当药物中促转移因素强于抑制因素时,也可出现不利效应。故简单地将其作为抗凝剂来看,显然是不妥的。

综上所述,活血化瘀中药具有抗凝、抑瘤及抗转移作用,且种类繁多,作用也具多面性及综合性。但其疗效尚不够稳定,因此而有争议,对其研究也不够深入。中药之间及中药与西药之间的比较研究较少,具有优于现有抗肿瘤西药而能广泛应用于临床的中药则更少。因此应当采用更先进的方法,从不同层次、多方面、多学科对活血化瘀中药的抗肿瘤作用进行更深入的研究。

参 考 文 献

1. Hamid AM. Tumor interaction with hemostasis: the rationale for the use of platelet inhibitors and anticoagulants in the treatment of cancer. *American Journal of Hematology* 1984; 16:192.
2. Jamieson GA. Interaction of platelet and tumor cells. In: MacIntyre and Gordon, eds. *Platelets in biology and pathology*. Amsterdam: Elsevier, 1987: 165.
3. Karparkin S, et al. Role of platelets in tumor cell metastasis. *Annals of Internal Medicine* 1981; 95: 636.
4. Menter DG, et al. Role of platelet membrane in enhancement of tumor cell adhesion to endothelial cell extracellular matrix. *Cancer Research* 1987; 47 (24): 6751.
5. Tanaka GN, et al. Platelet-aggregation activities of metastasizing tumor cells. *Invasion Metastasis* 1986; 6:226.
6. 郭誉鼎译. 血小板和前列腺素在肿瘤转移中的作用. *国外医学肿瘤学分册* 1984; 2:117.
7. Cavanaugh PG, et al. Role of the coagulation system in tumor-cell-induced platelet aggregation and metastasis. *Haemostasis* 1988; 18(1): 37.
8. 卢兴国. 血液凝固机制在防治癌细胞增生转移方面的研究进展. *国外医学肿瘤学分册* 1981; 2:62.
9. Skolnik G, et al. Involvement of platelet-released 5-HT in tumor cell lodgement. *J Surg Research* 1985; 38(6): 559.
10. Grignani G, et al. Interactions between neoplastic cells with different metastasizing capacity and

- platelet function, *Eur J Cancer Oncol* 1983; 19(4): 519.
11. Kimura AK, et al. The lack of correlation between experimental metastatic potential and platelet aggregating activity of B16 melanoma clones viewed in relation to tumor cell heterogeneity *Clin Exp Metastasis* 1987; 5: 125.
12. Mahalingam M, et al. Functional role of platelets in experimental metastasis studied with cloned murine fibrosarcoma cell variants *Cancer Research* 1988; 88: 1460.
13. Mahalingam M, et al. Acquisition of metastatic ability in hybridomas between two low metastatic clones of murine clone adenocarcinoma 26 defective in either platelet-aggregation activity or in vivo growth potential, *Cancer Research* 1987; 47:4896
14. Hara Y, et al. Platelets as a source of growth-promoting factor for tumor cells, *Cancer Research* 1980; 40: 1212
15. 傅四清. 血小板生长因子族. 国外医学生理病理与临床分册 1987; 3:139.
16. Antoiades HN. Platelet-derived growth factor and malignant transformation, *Biochemical Pharmacology* 1984; 33(18): 2823.
17. Tuszynski GP, et al. Thrombospondin, a potentialator of tumor cell metastasis, *Cancer Research* 1987; 47: 4130.
18. Mosher DF, et al. Synthesis and secretion of thrombospondin by cultured human endothelial cells, *The Journal of Cell Biology* 1982; 98: 343.
19. 应荣多. 活血化瘀抗肿瘤的研究探讨. 中医杂志 1988; 29(5):60.
20. 颜德馨. 活血化瘀疗法临床实践. 昆明: 云南人民出版社, 1980:16.
21. 陈健民, 等. 530例癌症患者舌脉异常有关因素分析. 中西医结合杂志 1988; 8(10):590.
22. 李佩文. 食管贲门癌 500 例舌象观察. 中医杂志 1982; 23(9):23.
23. 胡庆福, 等. 脾粘膜征与血小板聚集性. 血液流变性和微循环的关系. 中医杂志 1988; 29(3):58.
24. 张玉五, 等. 丹参对恶性淋巴瘤患者高血浆纤维蛋白原的影响. 中西医结合杂志 1988; 8(10):607.
25. 陈燕云, 等. 芎龙汤对癌症患者血液高粘状态的影响. 中成药研究 1987; 10:21.
26. 刘素蓉, 等. 166例血瘀证与血液流变学研究. 山西医药杂志 1988; 17(4):235.
27. 陈健民. 癌症患者血液高粘状态与活血化瘀治疗. 中西医结合杂志 1985; 5(2):89.
28. 黄孔威, 等. 赤芍对实验肿瘤生长和转移的影响及药理作用的研究. 中华肿瘤杂志 1983; 5(1):24.
29. 李祥云. 以活血化瘀为主治疗附件肿块. 中医杂志 1984; 25(4):45.
30. 邱桂信, 等. 中药的反突变作用研究. 上海中医药杂志 1985; 9:46.
31. 翁维良, 等. 20种活血药对血液粘滞性作用的比较观察. 中医杂志 1984; 25(2):69.
32. 朱一亮, 等. β -苯乳酸对血小板聚集. 血栓形成和血浆CAMP含量的影响. 中国药理学报 1988; 9(3):249.
33. 朱天忠. 芍药甘草汤的临床应用及药理研究. 北京中医杂志 1985; (4):36.
34. 刘一京, 等. 赤芍801对冠心病、脑血栓形成病人血栓素 B_2 、花生四烯酸代谢及血小板聚集性的影响. 中华医学杂志 1983; 63(8):477.
35. 汪一钟, 等. 阿魏酸钠是一种血栓素 A_2 合成酶抑制剂. 中国药理学报 1988; 9(5):426.
36. 贾筠生, 等. 益母草抗血小板聚集作用的实验研究. 上海中医药杂志1983; 8:45.
37. 黄孔威, 等. 赤芍对实验肿瘤的抗癌作用及cAMP水平的影响. 肿瘤临床 1985; 12(3):179.
38. 张维芬, 等. 当归补血汤及其加味对正常小白鼠免疫功能的影响. 中医杂志 1982; 23(10):73.
39. 张丽蓉, 等. 血府逐瘀胶囊对小鼠免疫功能的影响. 天津医药 1987; (9):544.
40. 李学汤, 等. 几种活血化瘀药物对小鼠肝癌细胞形成肺转移影响的初步实验观察. 中医杂志 1980; 21(8):75.

• 简 讯 •

中国中西医结合研究会血液学委员会于今年6月7~10日在大连市召开了第二届二次小型学术讨论会. 重点对再生障碍性贫血、急性白血病、原发性血小板减少性紫癜三种常见血液病进行了中医分型讨论, 并提出了客观检查指标. 分型方案将提交下届全国血液病学术会议征求意见后向全国推广, 以结束过去分型杂乱的状态. 讨论了今后研究的主攻方向, 仍以上述

三病为主, 重点是提高疗效, 肯定疗效, 深入研究. 蕴酿了由中西医结合血液学委员会牵头, 组成协作组, 对已有研究基础, 疗效较好的血液病, 组织力量, 协同作战, 早出成果. 在下届学术会议上将正式成立协作组. 会议还决定于1990年9、10月间召开第三届全国中西医结合血液病学术会议, 欢迎大家踊跃投稿(论文全文及500字摘要各1份), 截稿日期: 1990年4月15日. 来稿请寄: 北京西苑中国中医研究院西苑医院血液病研究室周瑞祥收, 邮政编码: 100091.

(肖 心)