

· 学术探讨 ·

活血化瘀治疗癌及癌前病变效应的两重性与血管生成的关系

范刚启 宋祥龙 王 辉 王晓勇 谢凌钧

从肿瘤血管生成及血管生成调节因子的量或质的变化角度初步判断,不同的癌(本文专指实体癌或恶性肿瘤)及癌的不同病理阶段、不同程度的癌前病变,各自的中医所言之“瘀”,其性质及程度已发生了较大或根本性的变化,这一变化可能导致了活血化瘀治疗癌及癌前病变效应的两重性。活血化瘀与肿瘤血管生成关系的研究,有助于解决活血化瘀方药治疗癌及癌前病变的适应症、效应差异、治疗机理等问题,对筛选更有针对性和有效性的抗肿瘤血管生成的活血化瘀方药等,具有一定的指导作用。本文试从癌及癌前病变与血瘀、癌及癌前病变与肿瘤血管生成、活血化瘀治疗癌及癌前病变效应的两重性、活血化瘀治疗癌及癌前病变效应的两重性与肿瘤血管生成的关系、活血化瘀治疗癌及癌前病变效应的两重性与辨证、辨病治疗的关系加以探讨。

1 癌及癌前病变与血瘀

临床观察到癌症患者多呈瘀象^[1],表现为肿块积、疼痛、出血、面色黧黑、肌肤甲错、舌质紫暗、或有瘀点瘀斑、脉细等。可以说血瘀是癌症的重要表现之一。癌细胞分泌癌凝因子,造成血液高凝,癌症患者血液“粘稠浓聚”^[2],高粘滞状态异常率达 82.7%。癌症伴有血液粘度的升高,为转移复发创造了条件,尤其是血行播散^[3]。癌栓的形成和滞留是癌转移的关键。

癌前病变亦多以瘀为主要病机及表现。如胃癌前病变在胃镜下有花斑样改变、血管扭曲、血管壁显露、粘膜色暗或灰暗,表面凹凸不平,或呈结节隆起状改变。粘膜层、粘膜下层血管新生显著,微血管增多,血管内皮细胞开始增生,血管腔狭窄,或见血栓形成等。在血管内皮细胞增生的基础上,局部组织供血减少,使细胞长期处于低氧状态下生存,这种环境更适合肿瘤的发生、发展,因而引起细胞突变^[4]。

2 癌及癌前病变与血管生成

2.1 癌与血管生成

癌症的形成与血管内皮细胞增生是同步发生的,其生长依赖血管生成^[5]。间质组织中新生血管密度越大,内皮细胞增生越明显,癌细胞生长的速度就越快。肿瘤血管是一种高水平的生长因子引起和维持的缺乏壁细胞包围的未成熟状态。血管生成受诱导因子和抑制因子网的严格调控。正常血管生长与抑制在体内受到严密调控,两者处在平衡状态。肿瘤发生的早期(无血管期),由于得不到血管营养供应而处于静止状态。只有当其进入血管生长期才能迅速增殖。肿瘤的血管生成是由一系列血管生成诱导因子和血管生成抑制因子的调控紊乱所致,其过程是通过降低血管生成抑制因子的分泌和提高诱导因子的量来完成的^[5]。

血管内皮生长因子/血管通透因子(VEGF/VPF)是目前发现的最重要的血管生长因子,这些血管生成因子诱导宿主毛细血管新生并长入肿瘤组织。无血管期的肿瘤,生长直径不会超过 2mm,肿瘤细胞通过弥漫作用吸取营养,此期肿瘤无诱导血管生成的能力。肿瘤直径超过 2mm,可致肿瘤局部组织缺氧而诱导 VEGF 等的表达以刺激新的血管发生。肿瘤局部组织缺氧是诱导 VEGFmRNA 高表达的重要因素。一旦新生的毛细血管长入肿瘤组织,即进入血管期,肿瘤生长加速,具有转移的潜能,易发生浸润和转移。VEGFmRNA 存在于肿瘤细胞中,而在肿瘤血管中没有表达,提示 VEGF 是由肿瘤合成并作用于邻近血管的^[6]。肿瘤血管对 VEGF 的反应高于正常血管。因肿瘤血管虽来源于宿主,但其结构、分布、质与量都不同于正常组织中的血管^[7]。而在已知的血管生成抑制因子中血管稳定因子具有明显的血管生成抑制效应。内皮稳定因子对抑制原发肿瘤的血管生成和阻止其生长作用显著^[8]。

2.2 癌前病变与血管生成

对部分癌前病变如胃癌癌前病变,行细胞形态计量分析和多种生物活性物质定量分析表明,重度异型增生与高分化腺癌已很难截然区分^[9]。而且,从分子生物学角度看,部分癌前病变已演变成癌,而非癌前病变^[10]。据此,我们先前的分析认为,较重的癌前病变如重度异型增生,可能存在着与癌相似的局部微血管

第二军医大学第 414 医院神经内科(江苏南京 210015)

通讯作者:范刚启, Tel: 025 - 8802266 - 36639, E-mail: fangangqi@

万方数据

以及血管生成诱导因子和抑制因子的量的改变^[11,12]。

3 活血化癥治疗癌及癌前病变效应的两重性

诸多研究证实,活血化癥治疗癌前病变有着一定的疗效。活血化癥为主配合益气扶正、软坚散结等治法,可明显提高疗效。但对活血化癥方药在癌防治中的作用尚无统一认识,对活血化癥方药与癌转移、机体免疫功能的关系等有截然相反的认识^[13]。

多数学者认为,既然血癥是癌症的主要病机和临床表现之一,那么,通过活血化癥,破癥散结,祛癥生新,则可达到治疗癌症的目的。活血化癥方药可减少癌转移,增强机体免疫功能。研究表明,对癌症发热、出血、疼痛等症,活血化癥可起到较好的对症治疗作用;某些活血化癥药则可直接或间接抑杀癌细胞^[14-17]或有诱导癌细胞凋亡的作用^[18-20]。活血化癥方药通过降低血液粘稠度和周围血管阻力,抗凝和促进纤维蛋白的溶解,改善微循环,化解癌瘤周围形成的纤维蛋白网,改善癌症局部缺氧状态,使抗癌药和免疫活性物质更易进入癌细胞内发挥治疗作用;对抗癌细胞引起的血小板聚集和癌栓形成,减少血栓对癌细胞的保护,有利于免疫细胞对癌细胞的清除,对防止或减少癌栓形成和转移具有意义^[14];可调整结缔组织代谢,预防和减少放疗并发症、后遗症^[21];与其他中药配伍,可减轻化、放疗的副作用,并对癌症放、化疗有增效增敏作用^[22,23];可防止或减轻粘膜及粘膜下血管瘀滞,改善粘膜血流,促进粘膜修复,以抵御致癌因子的侵袭^[24];某些活血化癥药虽然没有抗癌转移的作用,但也不促进癌转移^[21,25,26];活血化癥方药具有调节机体免疫功能作用^[26]。

持相反意见者认为,某些活血化癥方药具有促进癌症扩散和转移,降低免疫功能及加重出血作用^[27-29]。因细胞免疫功能低下时,使用活血化癥药及抗凝剂溶解血栓及癌栓,可使癌栓中癌细胞释放入血流,耗竭机体免疫力,反而加速血行播散。如活血化癥用于肝癌患者,出血率增高,上消化道出血,肝破裂达 25.5%^[29];肝癌放、化疗中,以疏肝理气,健脾化湿为宜,合并祛癥剂则效差。

4 活血化癥治疗癌及癌前病变效应的两重性与血管生成的关系

活血化癥治疗癌前病变有一定的防癌抗变疗效,但因缺乏分子生物学水平的量的观察,特别是缺少重度异型增生与癌症难以区分的癌前病变的分子生物学水平的量的观察,影响了活血化癥治疗癌前病变疗效科学的确切的判定,其结论无较强说服力。而中医药治疗癌症疗效评价客观化方面的不足^[30],活血化癥治

疗癌症效应的两重性问题,则给临床应用活血化癥治疗癌症带来了诸多困惑。尽管部分研究表明,在抗癌方剂中出现频率最高的 13 味中药,如莪术、郁金等具有抗血管生成作用^[31],但关于活血化癥方药治疗癌症效应的两重性与血管生成调节因子关系的研究,目前尚处于空白。对癌前病变与病变局部微血管的关系,癌前病变与血管生成调节因子的关系,目前尚未引起人们的普遍关注。

为什么活血化癥方药治疗癌症会呈现效应的两重性?我们分析认为,一方面,不同的活血化癥方药有着不同的效应,这是理所当然的;另一方面,不同的癌症,癌症不同的病理阶段,存在着各自不同的血管生成调节因子的量或质的改变;不同癌症的不同程度的癌前病变,特别是重度癌前病变,可能亦存在着这种量的或质的改变。从癌前病变及癌症是否有血管生成,以及血管生成调节因子的正反两个方面的量与质的改变等角度,初步判定,不同的癌症或同一癌症的不同病理阶段以及不同程度的癌前病变,其中医所言之“癥”,其性质及程度已发生了较大或根本性的变化。是否有血管生成及血管生成调节因子量或质的改变,可能决定了活血化癥方药治疗效应的迥异,并导致了活血化癥治疗癌症效应的两重性。分析研究活血化癥方药治疗癌及癌前病变的效应与血管生成调节因子量的关系,有助于解决活血化癥方药治疗癌症的适应症、效应差异、治疗机理等问题。

5 活血化癥治疗癌及癌前病变效应的两重性与辨证、辨病治疗的关系

活血化癥治疗癌症效应的两重性与癌症的性质及其病变的程度有关,提示活血化癥治疗癌症进行辨证、辨病治疗的重要性和必要性。活血化癥的应用,贵在辨证用药,虽然血癥为癌症的基本病机之一,但如果没有血癥的临床表现,则不必一定要用活血化癥方药,这是中医治疗的精髓。

初步认为活血化癥治疗癌及癌前病变效应的两重性可能与有无血管生成及血管生成调节因子的关系密切。有无血管生成及血管生成调节因子量或质的变化,可能决定了活血化癥方药治疗癌症的效应。因此,在中医传统辨证的基础上,结合有无血管生成及血管生成调节因子正反两方面量或质的变化,进行微观辨证治疗,对摸索活血化癥方药治疗癌症的适应症大有裨益,亦有助于其疗效的提高。

另外,由于活血化癥治疗癌症可能出现效应的两重性,在没有弄清活血化癥治疗癌症的具体适应症(证),活血化癥方药与肿瘤血管生成及其调节因子关

系之前,活血化瘀药要与抗癌中西药合用,以抵抗其可能存在的导致癌细胞的扩散和转移的作用。为避免某些活血化瘀药对机体免疫功能的抑制,应与扶正固本的中药相伍而用,以抵消其不良副反应^[13]。

近 30 年来,在癌症领域研究的重大进展之一,是确立了肿瘤血管生成在癌症发生发展中的重要地位及抗血管生成治疗癌症的意义^[10]。有学者早年提出的抑制血管生成进而抑制癌症的生长的设想,亦得到了极好的验证^[32,33]。抗血管生成治疗癌症的理论及实践已成为癌症研究领域的热点。对血管生成过程及其调控的深入研究和认识,可进一步使抗血管生成治疗癌症更具有针对性和有效性。而活血化瘀与癌症血管生成调节因子关系的研究,对明确不同类型的活血化瘀治疗肿瘤的适应范围及对象,筛选更具针对性和有效性的活血化瘀方药,具有较大的意义和指导作用。

参 考 文 献

- 1 中国中西医结合研究会中国抗癌协会中医诊断协作组. 12448 例癌症患者舌象临床观察. 癌症 1987;7(3):129—130.
- 2 吴水生,郑东海,林求成. 胃癌转移状态血液流变学变化与中医证型的关系的临床研究. 中国中西医结合杂志 2000;20(8):583—585.
- 3 陈燕云,陈健民. 芎龙汤对癌症患者血液高粘滞状态的影响. 中成药研究 1987(10):21—23.
- 4 高国林,杨原,杨思凤,等. MNNG 诱发大鼠胃癌与间质血管的反应. 世界华人消化杂志 1998(2):109—111.
- 5 甘长青,吴凯南. 血管生成抑制剂. 中国癌症临床 1998;25(11):845—847.
- 6 刘都户,张学庸,黄裕新. 人胃癌组织血管内皮生长因子及其受体的表达与癌症血管生长的关系. 癌症防治研究 1999;26(5):350.
- 7 陆敏,汪悦琴,王瑞年. 血管内皮细胞生长因子和血管生成与胃癌发展的关系. 中华病理学杂志 1998;27(4):278—281.
- 8 孙慧勤,邹仲敏,卞修武,等. 正常血管和肿瘤血管生成的调节机制研究进展. 中华病理学杂志 2000;29(3):224—226.
- 9 宋伯根,李义清,石红军,等. 胃粘膜上皮异型增生表现、类型及其癌前意义的实验研究. 中华消化杂志 1994;16(4):216—218.
- 10 吕有勇. 多基因变异与胃粘膜细胞癌变的关系. 中华消化杂志 1996;16(1):9—11.
- 11 范刚启,吴旭. 活血化瘀法对胃癌前病变细胞增殖、凋亡的作用. 医学与哲学 1999;20(5):26—28.
- 12 范刚启,王茵萍,陆斌,等. 健脾化瘀对胃癌前病变细胞增殖凋亡的作用. 中国中西医结合杂志 2000;20(8):637—

- 639.
- 13 李振波,丘和明. 活血化瘀法治疗癌症的讨论. 中国中西医结合杂志 1996;16(9):559—561.
- 14 李晓林. 血小板与癌症转移及活血化瘀中药的抗转移作用. 中国中西医结合杂志 1989;10(10):637—639.
- 15 秦叔逵,钱军,杨爱珍. 榄香烯乳抗肺癌细胞的实验研究. 癌症防治研究 1996;23(4):251—255.
- 16 郁仁存. 中医癌症学. 上册. 北京:科学出版社,1987:132.
- 17 陈婷梅,祝彼得. 抗白血病中药及天然药物的研究现状. 中国中西医结合杂志 1995;15(5):317—320.
- 18 黄韧敏,袁淑兰,宋毅. 丹参酮 II A 诱导 HL-60 细胞凋亡. 癌症 1998;17(3):164—166.
- 19 马晓华,沃兴德,梁海漫. 姜黄素抗癌作用与诱导癌症细胞凋亡的研究概况. 国外医学肿瘤学分册 1999;26(1):21—23.
- 20 李蒙,于建勋. 单味中药诱导癌症细胞凋亡的实验研究现状及展望. 中国中西医结合杂志 2001;21(1):74—76.
- 21 血瘀证综合研究国际会议暨第四届全国活血化瘀研究学术会议纪要. 中国中西医结合杂志 1995;15(12):755—757.
- 22 张珊文,章新奇. 川芎放射增敏及放射保护作用的研究概况. 中西医结合杂志 1990;10(11):697—698.
- 23 任少先. 活血化瘀配合化疗治疗癌症的疗效观察. 中国中西医结合杂志 1994;14(6):373.
- 24 孙茂峰,王茵萍,范刚启,等. 关于活血化瘀对慢性萎缩性胃炎胃壁屏障作用的探讨. 中国中西医结合杂志 2000;20(7):554—556.
- 25 刘明章,黄贻穗,肖伟琪. 丹参酮 II A 磺酸钠对 Lewis 癌无促进生长与转移的作用. 中国药理学报 1991;12(6):534—537.
- 26 彭康,莫孔炼,郑有顺. 血府逐瘀汤加减方对 CTX 所致小鼠免疫功能低下的防治作用. 中国药理与临床 1996;12(1):6—8.
- 27 韩俊庆,陈延条,满运艳,等. 复春片合并放射治疗鼻咽癌临床研究. 中国中西医结合杂志 1995;15(12):710—712.
- 28 郁仁存,姜廷良,于尔辛. 癌症研究. 上海:上海科学技术出版社,1991:106.
- 29 张凤瑞. 膈下逐瘀汤现代研究概述. 中成药 1995;17(5):44—45.
- 30 程剑华. 中医药治疗癌症疗效测评客观化研究的思路方法探讨. 中国中西医结合杂志 2000;20(8):625—627.
- 31 颜大海,朱树林,付宝忠,等. 鸡胚法筛选具有血管生成抑制作用中药. 黑龙江医药 1998;11(2):94—95.
- 32 Ryan CJ, Wilding G. Angiogenesis inhibitors. New agents in cancer therapy. Drugs Aging 2000;17(4):249—255.
- 33 Folkman J. Fighting cancer by attacking its blood supply. Sci Am 1996;275:150—154.

(收稿 2002-10-28 修回 2003-05-08)