

· 综述 ·

中医药防治肺癌术后复发与转移研究进展

刘宇龙 徐 凯 卢君仁

外科手术为主的综合治疗仍然是治疗早中期肺癌的主要手段,接受手术患者总的 5 年生存率约为 35% ~ 40%,肺癌术后患者相当部分死于复发转移。复发是指肿瘤经手术、放疗、化疗等治疗后,残存的癌细胞在适合于生长的条件下在原发灶局部形成新的病灶。转移是指肿瘤原发灶或经治疗后残存的癌细胞经血管、淋巴管扩散到远隔部位形成新的同一类型的肿瘤。复发与转移是外科手术失败的主要原因,因此,探讨肺癌术后复发转移的影响因素及抗复发转移的治疗措施具有重要意义,现将中医药抗肿瘤复发与转移的研究进展作一综述。

1 肺癌发病率及病死率 根据临床流行病学研究资料,肺癌发病率和死亡率在世界许多发达国家及我国的一些大中城市已居各种恶性肿瘤的首位^[1-3],并且肺癌的发病率仍继续呈不断上升趋势^[4]。据全国肿瘤办公室的报道,对中国 11 个市县肿瘤发病和死亡登记资料统计、分析表明,肺癌的发病率和死亡率已位居恶性肿瘤的首位^[5]。根据一项临床流行病学调查,近 20 年来,从全球看,不论高发地区还是低发地区,不论男性还是女性,肺癌发病率均在升高或相对不变^[6]。

2 肺癌确诊时病理及分期构成 由于各种条件限制,当肺癌确诊时专科医院中只有 7% 左右属早期肺癌,综合性医院仅为 2% ~ 3%,大部分为晚期肺癌,中期肺癌所占比例少^[7-8]。从病理类型看,小细胞肺癌约占肺癌总数的 25% ~ 30%^[9],即非小细胞肺癌约占肺癌总数的 70% ~ 75%。一般认为,肺癌手术率约占肺癌人数的 25% ~ 30%^[10],据中国医学科学院资料,接受手术者 P-TNM 分期情况,Ⅰ期为 34.8%,Ⅱ期为 21.3%,Ⅲ期为 46.3%,Ⅳ期为 0.4%,鳞癌占 47.5%,腺癌占 32.6%,小细胞癌为 10.3%,大细胞癌 3.3%,其他 5.8%^[11]。

3 肺癌外科手术的疗效及术后复发转移情况 接受手术肺癌患者总的 5 年生存率约为 35 ~ 40%^[9]。

Ⅲ期肺癌手术后的 5 年生存率为 22% ~ 28% (包括 T3、N2 的总的 5 年生存率)^[9]。肺癌术后局部复发的时间大多在术后 1 年以内。Ⅰ期肺癌术后复发率为 7%,术后 5 年明显下降,7 年以后很少再复发^[12]。有资料报道肺癌术后患者约 63.9% 死于复发与转移^[13],有资料表明,Ⅱ期肺癌复发及转移率高约为 50%,远处转移率(39%)较局部复发(11%)多见^[14]。因此,复发与转移(尤其是转移)是肺癌外科手术失败的主要原因^[15]。

4 抗肺癌(包括术后患者)复发转移的中西医结合治疗措施及疗效比较 影响肺癌术后患者复发与转移因素涉及到肿瘤因素、宿主因素、术后的治疗措施。其中主要的原因有(1)肺癌术后残余癌细胞的存在。(2)肺癌患者免疫功能的降低。因此抗复发与转移的措施,主要是针对如何提高患者的免疫功能和杀灭残余癌细胞。Holmens 等报道^[16]术后Ⅱ、Ⅲ期非小细胞肺癌病人随机分为两组,一组用环磷酰胺 400mg/m²,阿霉素 40mg/m²,顺铂 40mg/m²联合化疗,于术后第 20 ~ 30 天开始,每个月 1 次,共 6 次。对照组用 BCG (卡介苗)和左旋咪唑免疫治疗,结果化疗组无病生存期比对照组延长 7 个月($P = 0.018$)。徐光川^[17]观察非小细胞肺癌术后辅助化疗,5 年生存率有一定提高,Ⅲ期肺癌接受辅助化疗的 5 年生存率优于单纯手术治疗组。许玲报道^[18]将肺癌患者随机分为 3 组:中医药组(益肺抗癌饮),化疗组,中药加化疗组(益肺抗癌饮加化疗)进行治疗。结果表明鳞癌加腺癌患者中药组、中药加化疗组与化疗组比较,远处转移率明显降低($P < 0.01$)。3 组分别为:13/45,5/22,17/27。腺癌中,中药加化疗组比化疗组转移率低($P < 0.05$),两组分别为 1/10,11/20。总之中药组、中药加化疗组在抑制转移方面均优于化疗组。鳞癌中,中药组较化疗组转移率低($P < 0.01$),两组分别为 5/45,6/27。而中药益肺抗癌饮,能提高患者外周血 NK 细胞活性及 OKT3、OKT4 值,从而提高免疫功能,发挥其抗转移的作用。林洪生报道^[19]以肺癌平 2 号治疗肺癌并与单纯化疗作对比。其转移情况为:中药肺癌平 2 号治疗前转移灶为 2/13 外,治疗后为 12/13,化疗组治疗前为 1/8,治疗后为 15/8,中药组的转移灶比

例明显少于化疗组 ($P < 0.01$)。李秀荣报道^[20]以消瘤平移合剂加化疗药治疗肺癌术后患者 58 例,并与单纯化疗治疗术后患者 38 例对照。随访结果,观察组(中西药组)远处转移率为 12.5%(2/16 例),原位复发率为 25%(4/16 例);化疗组肺癌的远处转移率为 58.33%(7/12 例),原位复发为 66.67%(8/12 例)。加中药组无论远处转移或原位复发均明显低于化疗组 ($P < 0.05$)。

5 肺癌复发与转移的中医病机及机理探讨有作者对癌症复发与转移的病机进行了探讨并概括如下^[21] (1) 余毒未清、伏邪未尽 (2) 正气亏虚、正不抑邪 (3) 毒瘀互结、痰瘀互结 (4) 七情所伤、肝郁脾虚。这些观点对肺癌术后患者复发转移病机的认识具有借鉴意义。在中药阻碍肺癌细胞增殖和转移的机理研究方面主要有以下几方面。

5.1 提高机体免疫功能 凌虹等^[22]观察了中药白术、黄芪、黄芩及其组成的复方制剂对体外培养的人肺腺癌细胞 AGZY-83 株的抗增殖及细胞毒作用,以及各中药对小鼠体内 P615(肺癌)移植瘤的抗肿瘤作用。结果发现,各单味中药及其复方有明显的抑制 AGZY-83 细胞生长作用,在相同浓度下,具有恢复患者免疫功能的黄芩加白术复方制剂的抑制率最高,该复方对小鼠 P615 移植瘤也具有较强的抑制肿瘤生长的作用。程晓东等^[23]用中药扶正方治疗小鼠 Lewis 肺癌,结果表明扶正方能抑制肿瘤生长,稳定病灶,提高红细胞 C_{3b} 受体活性,降低红细胞免疫复合物含量,提高红细胞免疫粘附肿瘤细胞能力,增强血清红细胞免疫粘附促进因子活性,降低抑制因子活性,这对杀伤在血运中的癌细胞,防止肺癌转移有积极作用。日本学者武藤博川^[24]观察桃核承气汤对 $C_{57}BL/6$ 小鼠 Lewis 肺癌的影响,发现桃核承气汤对 Lewis 肺癌肺转移有显著的抑制作用,病理检查显示,转移病灶中有变性的癌细胞,同时小鼠的细胞免疫增强。据此,武藤博认为,桃核承气汤是通过提高小鼠的机体免疫功能达到抑制肺癌,阻滞转移的。庞德湘等^[25]实验表明,三四合剂对 Lewis 肺癌既有抑瘤作用,也有抗转移作用。其机理是三四合剂通过促进荷瘤小鼠淋巴细胞分泌 IL-2,调节机体的整体免疫反应,改变局部环境以及反启动、抗突变来对肿瘤细胞进行杀伤并抑制其转移。临床研究方面,刘嘉湘等^[26]将晚期肺癌患者随机分为中药组和化疗组进行前瞻性治疗观察。中药组辨证为阴虚、气虚、气阴两虚及阴阳两虚证型分别以滋阴、益气、温阳等扶正为主方药治疗。结果表明,中药组治疗后中位生存期和 1、2、3 及 5 年生存率均较化疗组为高,而且在缓解和稳定瘤灶方面

中药组也都比化疗组为优。同时,在调整机体免疫功能方面,中药组治疗后 NK 细胞活性、LAK 细胞活性、淋巴细胞产生 IL-2 能力、 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 的比值、T 淋巴细胞转化率、巨噬细胞吞噬率、cAMP 均较治疗前有显著升高,并使血清唾液酸及血清抑制因子含量降低,这表明以滋阴、生津、益气、温阳为主的扶正治疗具有提高晚期肺癌患者的机体免疫功能,抑制肺癌的发展,这对治疗肺癌和防止肺癌发生转移都有重要意义。冯培芳等^[27]对晚期癌症患者(其中 1/3 为肺癌患者)在用参麦注射液治疗前后的 sIL-2R、LAK 细胞及 NK 细胞的活性进行了测定,结果显示,治疗后患者的 sIL-2R 显著下降, LAK 细胞及 NK 细胞活性显著增强,提示晚期癌症患者免疫功能低下,参麦注射液对癌症患者的免疫功能有广泛的调节作用,这有利于抑制晚期癌症出现远处转移。

5.2 降低血液粘度 有研究表明^[28-30],气滞血瘀证多表现为微循环障碍和以血液呈高粘滞状态为特征的血液流变学改变。而患者微循环障碍以及血液粘度增高是肺癌增殖和转移的重要条件。血液呈高粘滞状态,血小板可被肿瘤细胞激活,释放生长因子,促进肿瘤细胞生长,同时血小板和纤维蛋白容易聚集起来,包被瘤细胞而形成瘤栓。瘤栓保护瘤细胞逃逸机体免疫监视并使瘤细胞免受强大血流切变力的作用。在转移过程中,瘤细胞着床于毛细血管壁形成转移灶以及转移灶内新生血管的形成都跟血液高粘滞状态下血小板聚集有关。张青等^[31]通过实验发现,具有行气活血,改善血液循环作用的固本抑瘤 II 号能够改变小鼠肺腺癌荷瘤小鼠的血液高凝状态,防止血小板和纤维蛋白聚集,从而达到抑瘤和抗转移的作用。胡素坤等^[32]的实验表明,赤芍有效成分的同系物赤芍 801 通过降低 Lewis 肺癌荷瘤小鼠的血小板聚集率,改善荷瘤小鼠高血粘度,增强机体免疫功能而对小鼠自发性血行肺转移有明显的抑制作用。刘锦蓉等^[33]通过实验证实,川芎嗪抑制肺癌转移的机理是:一方面川芎嗪抑制 TXA_2 合成酶的活性,减少 TXA_2 的含量,使 TXA_2/PGI_2 比值减小,阻抑肺癌转移;另一方面川芎嗪能增强荷瘤小鼠脾脏 NK 细胞活性,从而抑制肺癌细胞。临床研究方面,陈少贤等^[34]观察川芎嗪对晚期肺癌患者血小板功能的影响,从临床角度证实肺癌患者血液处于高凝状态,经川芎嗪治疗后,患者血小板粘附功能、血小板聚集功能、凝血 VIII 因子活性、血管性假血友病因子及纤维蛋白原显著降低,因而推断肺癌患者血液呈高凝状态,有利于肿瘤细胞转移,而川芎嗪能够降低肺癌患者血小板粘附、聚集及凝血因子活性,从而阻止癌细胞发生转移。

5.3 影响细胞增殖周期 许玲等^[35]应用人肺

腺癌 LAZX-83 裸鼠模型观察益肺抗瘤饮对癌细胞增殖的抑制作用,发现其抑瘤率为 45.59%,并且益肺抗瘤饮组的 Ki-67 阳性率低,细胞周期中 S 期细胞减少,提示益肺抗瘤饮通过减少处于增殖期的肿瘤细胞而抑制肺癌发展的。毛海停等^[36]用淫羊藿甙作用于人高转移肺癌细胞 PG,结果表明,与对照组相比,PG 细胞经淫羊藿甙处理后, G_0/G_1 期细胞增多,而 S 期细胞减少,细胞内 cAMP 水平升高,cGMP 水平降低,cAMP/cGMP 比值升高,PG 细胞在层粘连蛋白基质上的粘附率明显降低,具有运动能力、穿过纤粘连蛋白的 PG 细胞亦显著减少。可见,淫羊藿甙通过调节 PG 细胞周期、细胞内 cAMP 水平来逆转高转移肺癌细胞恶性表型,通过降低 PG 细胞对胞外基质的粘附性及侵袭运动能力来阻止肺癌的转移。韩明权等^[37]运用流式细胞仪分析法,研究了临床应用之复方中各单味中药对人肺腺癌 spc-A-1 细胞核酸、蛋白质及细胞周期的影响,结果发现,人参、北沙参、太子参、绞股蓝可以作用于人肺腺癌 spc-A-1 细胞 S 期,降低 S 期细胞比例,北沙参、女贞子、绞股蓝主要作用于 spc-A-1 细胞 G_2/M 期,阻滞癌细胞进行有丝分裂,同时作用于 S 期和 G_2/M 期的药物有绞股蓝和北沙参。可见,这些扶正中药是通过改变癌细胞 DNA 和蛋白质的代谢状况,降低 S + G_2/M 期细胞的比例来影响肺癌细胞分化与增殖的。该研究发现使我们可以根据实验结果重组有效复方运用于临床,或根据中西药物各自特点,与化疗药物合理结合,以便更有效地阻滞肺癌细胞增殖,抑制肺癌转移。

5.4 诱导细胞凋亡 细胞凋亡又称程序性细胞

死亡,是受基因控制的一种主动性细胞自杀过程。当诱导凋亡的基因失活突变或抑制凋亡的基因过度表达,肿瘤细胞便通过某种途径逃避凋亡,发生转移。因此,通过诱导肿瘤细胞凋亡来抑制肿瘤生长和转移已日益受到人们的重视。有研究表明,中医药也可以诱导肺癌细胞发生凋亡。榄香烯是从中药温莪术中提取的有效成分,研究^[38-40]证明,榄香烯通过抑制肺癌细胞 DNA、RNA 及蛋白质合成,干扰肺癌细胞糖、脂代谢,并对肺癌细胞进行诱导分化和凋亡来发挥其抑制肺癌发展和转移的作用。计磊等^[41]采用原位末端标记术检测 76 例晚期非小细胞肺癌患者治疗前后癌组织中细胞凋亡指数,结果发现益元健中汤能够使肺癌细胞内的核酸内切酶活化,降解染色体 DNA 分子,进而促使肺癌细胞凋亡,同时中药组癌细胞凋亡指数明显高于单纯化疗组。这表明中药通过促进肺癌细胞凋亡而起到抑制肿瘤发展和转移的。

6 存在问题及展望

6.1 外科手术 手术作为一种局部治疗手段,

不能有效解决临床期肺癌可能存在的微小转移灶问题。加之有些肺癌术后患者免疫功能的降低,残余癌细胞的存在,肺癌术后局部复发与转移等,成为外科手术难以解决的问题。因此,系统、早期、全面识别影响肺癌术后患者复发与转移的因素,具有重要的临床意义。今后应从以下几个方面开展研究工作。(1)以肺癌根治术后患者为研究对象,借助多因素分析,如 COX 比例风险模型,从肿瘤因素、宿主因素、治疗干预措施等方面探讨影响肺癌术后复发转移的因素,为制订抗肺癌术后复发转移的治疗方案提供依据。(2)筛选分子生物学指标,以早期预测肺癌的复发转移及预后。(3)根据影响肺癌复发与转移的因素,制订抗肺癌复发转移的治疗方案,进行多中心、大样本、随机对照临床研究并对这些方案进行药物经济学分析,以筛选安全、有效、经济的抗肺癌复发转移的最优化方案。

6.2 中医药抗肺癌复发与转移 近年来取得

了一定的进展,但总的来说仍处于探索阶段,存在一些亟待解决的问题。比如,在实验和临床研究中缺乏统一的辨证和疗效评价的标准,因此,不少报道失去可比性,同时,因为样本量较小,其结果重复性亦低。从检索的文献来看,在分子生物学水平上研究中医药抗肺癌及其转移的文章较少。过分重视对单味药物的抗癌成分研究,忽视运用中医理论进行中药复方抑制肿瘤的探究。而肿瘤的复发与转移是一个多因子、多步骤的复杂生物学过程,如果能利用中药复方成分多样性的特点,开发出可以多靶点、多层次作用于肺癌细胞,阻抑肺癌增殖和转移的有效方剂,这无疑有助于中医药抗肺癌复发与转移的研究。

参 考 文 献

- 1 查人俊.现代肺癌诊断与治疗.北京:人民军医出版社,1993:192—193,291—294,263.
- 2 汤钊猷.现代肿瘤学.上海:上海医科大学出版社,1993:612,611,127.
- 3 徐昌文.原发性支气管肺癌.第2版.上海:上海科学技术出版社,1993:18,22.
- 4 林小萍,王庆生,刘新民.肺癌发病趋势及分析.天津医科大学学报 2000;(2):129—132.
- 5 李连弟,饶克勤.中国 11 市县肿瘤发病和死亡登记资料统计分析(1988 年—1992 年).中国肿瘤 2000;(10):435—477.
- 6 林小萍,王庆生,刘新民.肺癌发病趋势及分析.天津医科大学学报 2000;(2):129—132.

- 7 廖美琳. 晚期肺癌治疗进展. 中华肿瘤杂志 1990 ;12(3): 234—235.
- 8 华新民. 晚期肺癌综合治疗的进展和展望. 实用肿瘤学杂志 1992 (1): 73—76.
- 9 查人俊, 何长清, 曾荻闻, 等. 现代肺癌诊断与治疗. 第 2 版. 北京: 人民军医出版社, 1999: 379, 104, 125.
- 10 吴一龙. 肺癌多学科综合治疗的理论与实践. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 59.
- 11 张大为, 张汝刚, 程贵余, 等. 肺癌外科治疗. 心肺血管病杂志 1997 ;16(1): 3—10.
- 12 廖美琳. 肺癌的现代治疗. 上海: 上海医科大学出版社, 1998: 212.
- 13 华积德. 肿瘤外科学. 北京: 人民军医出版社, 1995: 475.
- 14 高忠显, 许树旭. 现代肿瘤诊断治疗学. 北京: 科学技术文献出版社, 1997: 267.
- 15 吴怀申. 手术治疗在肺癌中的地位、评价和意义. 见: 廖美琳主编. 肺癌现代治疗. 上海: 上海医科大学出版社, 1998: 176.
- 16 Holmens EC, Gail M. Surgical adjuvant therapy for stage 2 and stage 3 adenocarcinoma and large-cell undifferentiated carcinoma. J Clin Oncol 1986 ;5(5): 710—715.
- 17 徐光川, 戎铁华, 林 鹏. 非小细胞肺癌术后辅助化疗随机研究. 中华肿瘤杂志 1998 ;20(3): 228—230.
- 18 许 玲, 刘嘉湘. 益肺抗癌饮对肺癌转移及免疫功能的影响. 中国中西医结合杂志 1997 ;17(7): 401—403.
- 19 林洪生, 李树奇, 朴炳奎. 中医复方对肺癌患者抑瘤抗转移作用的研究. 中国中西医结合外科杂志 1998 ;4(5): 277.
- 20 李秀荣, 周延峰, 焦中华, 等. 消瘤平移合剂抗肿瘤术后转移的临床观察. 中国中西医结合杂志 2001 ;21(5): 335—338.
- 21 刘宇龙, 于雪梅, 顾振东. 癌症复发与转移的病机及中医治疗探讨. 山东中医杂志 1995 ;14(10): 435—436.
- 22 凌 虹, 张凤民, 程 志, 等. 黄芩等中药及其复方抗肿瘤作用的研究. 中医药学报 1998 ;26(2): 48—49.
- 23 程晓东, 郭 峰, 刘嘉湘, 等. 中药扶正方对小鼠 Lewis 肺癌的疗效及其免疫学机理的研究. 中国中西医结合杂志 1997 ;17(2): 88—90.
- 24 武藤博. 桃核承气汤对 Lewis 肺癌转移的效果. 千叶杂志 1993 ;69(4): 259—267.
- 25 庞德湘, 郭 勇. 三四合剂对转移性肿瘤的实验研究. 浙江中医学院学报 1993 ;17(4): 34—35.
- 26 刘嘉湘, 施志明, 徐振晔, 等. 滋阴生津益气温阳法治疗晚期原发性肺腺癌的临床研究. 中医杂志 1995 ;36(3): 155—158.
- 27 冯培芳, 刘鲁明, 沈玉英. 参麦注射液对晚期癌症患者 sIL-2R、LAK 及 NK 细胞活性影响. 中国中西医结合杂志 1995 ;15(2): 87—89.
- 28 吴余升, 陈可冀. 活血化瘀复方和川芎嗪抑制血栓素 A₂ 生物合成的研究. 中西医结合杂志 1985 ;5(3): 169—172.
- 29 陈少贤, 王良兴, 徐红蕾, 等. 晚期肺癌患者血液高凝状态观察. 温州医学院学报 1997 ;27(2): 82—83.
- 30 Dintenfass L. Hemorrheology of cancer metastasis: An example of malignant melanoma, survival times and abnormality of blood viscosity factors. Clinical Hemorrheology 1982 ;2: 259—263.
- 31 张 青, 郝仁存, 丁 瑞, 等. 固本抑瘤 II 号对小鼠肺腺癌移植后抑瘤作用和术后存活率的实验研究. 中国中医药信息杂志 1997 ;10(10): 14—15.
- 32 胡素坤, 李晓琳, 王少君, 等. 赤芍 801 抗肿瘤作用的实验研究. 中国医药学报 1990 ;5(3): 22—26.
- 33 刘锦蓉, 叶松柏. 川芎嗪抗肿瘤转移作用及其机理. 中国药理学与毒理学杂志 1993 ;13(2): 149—152.
- 34 陈少贤, 于良兴, 邢玲玲, 等. 川芎嗪对晚期肺癌患者血小板功能的影响. 中国中西医结合杂志 1997 ;17(9): 531—533.
- 35 许 玲, 刘嘉湘. 益肺抗癌饮抑制肺癌增殖的实验研究. 中国中西医结合杂志 1996 ;16(8): 486—488.
- 36 毛海停, 张 玲, 王 芸, 等. 淫羊藿甙对高转移肺癌细胞恶性表型的逆转作用及其调控机制的研究. 中国肿瘤生物治疗杂志 1999 ;6(1): 7.
- 37 韩明权, 刘嘉湘, 高 虹, 等. 24 味中药对人肺腺癌细胞核酸和蛋白质及细胞周期的影响观察. 中国中西医结合杂志 1995 ;15(3): 147—149.
- 38 秦叔逵, 钱 军, 杨爱珍, 等. 榄香烯乳抗肺癌细胞的实验研究. 肿瘤防治研究 1996 ;23(4): 251.
- 39 Qin Shu-kui, Wang Lin, Qian Jun. Elemene emulsion for advanced lung cancer. Symposium of 12th Asia Pacific Cancer Conference (Singapore), 1995: 398.
- 40 钱 军, 秦叔逵, 杨爱珍, 等. 榄香烯乳逆转人肺癌细胞的实验研究. 肿瘤防治研究 1996 ;23(5): 299.
- 41 计 磊, 陈士壮, 李西启, 等. 晚期非小细胞肺癌中药治疗前后肿瘤细胞凋亡的对比观察. 上海医药 1997 ;11(11): 30—31.

(收稿 2002-08-10 修回 2003-07-08)