doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2023.01.012

· 学术探讨 ·

活血化瘀法治疗恶性肿瘤存疑*

刘胜男 吴晨曦 吴范武[△]

华北理工大学中医学院,河北唐山 063210

关键词 恶性肿瘤;血瘀证;活血化瘀**中图分类号** R273 **文献标志码** A

恶性肿瘤的主要致死原因是肿瘤细胞在人体内过度生长并产生细胞侵袭,如何有效控制肿瘤细胞迁移是影响患者预后的关键,也是现今研究的热点^[1]。肿瘤细胞分泌多种活性因子,致使血液高凝产生血栓,为侵袭转移提供条件^[2]。现代医学研究表明,血液高凝状态的本质是血瘀证,这在肿瘤患者中普遍存在,也是导致肿瘤转移的重要因素^[3]。中医理论认为,肿瘤的基本病因是正气亏损、气血运行不畅。《医林改错》提到“肚腹结块,必有形之血”,《医学十二种》指出“噎膈之证,必有瘀血”,明确了血瘀是肿瘤形成的重要因素。同时《素问·阴阳应象大论》中提到“血实宜决之”,指出了对于血瘀证的治疗,要用化散和疏通的方法去除瘀血以使肿物消散,这为活血化瘀法奠定了理论基础。活血化瘀法泛指应用具有活血化瘀作用的方药来治疗气血运行不畅、瘀血内停等病症的方法,在临床上广泛应用于肿瘤患者的治疗。然而活血化瘀法对于肿瘤的影响众多学者见仁见智、观点不一。本文基于课题组前期探讨的血府逐瘀汤及其拆方和桃红四物汤及其拆方对果蝇翅成虫盘细胞迁移模型的影响结果,对目前活血化瘀法治疗恶性肿瘤存在的争议及其原因进行探讨,分别从活血化瘀法抑制肿瘤迁移和活血化瘀法促进肿瘤迁移的理论和实践两方面进行说明,旨在为活血化瘀法治疗恶性肿瘤的科学依据提供更加广阔的思路。

1 活血化瘀法抑制肿瘤迁移

多数学者认为活血化瘀法在预防肿瘤发生、控制肿瘤细胞发展与扩散等方面具有积极作用。基于中医理论,肿瘤初步可分为 3 个阶段:①癌前病变,指该病变继续发展可致癌症的发生。如胃癌前病变的 3 个典型临床表现为胃脘部的痞满、胀气及疼痛,表明

胃癌前病变存在血瘀之证^[4]。实验证明运用活血化瘀法可以诱导胃癌前早期细胞凋亡,对癌前病变起到阻断作用^[5]。②肿瘤形成初期未发生转移,此时人体正气和邪气都较旺盛,血瘀证多具有局部性,亦可伴有气滞不畅,可使用破积化瘀药物以消除肿块。③肿瘤发生转移扩散,此阶段正气亏损较重,血瘀证多为全身性。正气虚损,无力推动气血运行,宜采取先扶正、辅以活血化瘀的治法。以活血化瘀方药治疗肿瘤,当以扶正为先,中病即止,防止瘀血再生。

现代药理研究表明,活血化瘀类中药主要通过抑制细胞增殖^[6]、促进细胞凋亡^[7]、阻碍血管新生^[8]、减弱有氧糖酵解^[9]、调节免疫功能^[10]等途径抑制肿瘤的转移与扩散。基于以上理论,科研工作者进行了多项活血化瘀方药治疗肿瘤的实验研究,并取得丰硕成果。Duan 等^[11]采用小鼠乳腺癌模型,观察应用桃红四物汤治疗后肿瘤病理变化和血清白细胞介素的表达,结果表明桃红四物汤具有明显的治疗效果。高越颖等^[12]建立 H₂₂ 荷瘤小鼠模型并随机分为模型组和高、中、低剂量王不留行提取物给药组,结果发现中、高剂量给药组对肿瘤的抑制率超过 50%,且与模型组相比可明显诱导细胞凋亡。张英^[13]发现从中药丹参中提取出的化合物丹参酮 I 可通过诱导细胞凋亡和自噬抑制乳腺癌、肝癌细胞增殖。Zhou 等^[14]发现丹参脂溶性成分通过不同的分子机制在体内外表现出良好的抗妇科肿瘤活性。Zhang 等^[15]发现当归多糖对 B16 细胞的增殖有较强的抑制作用,其抗黑色素瘤的作用与促进脾细胞的增殖、增强巨噬细胞的吞噬功能和 NK 细胞的杀伤活性有关。姜家旺等^[16]通过 Meta 分析发现活血化瘀辅助疗法可以抑制肿瘤的血管生成及缺氧微环境。

不仅基础研究取得了较多进展,临床上也证实了活血化瘀药对肿瘤具有可观的疗效。陈军平主任认为癌症初期以邪实为主,应重用活血化瘀法,以尽早

* 唐山市科技计划项目(No. 21130230C)

[△] 通信作者,Corresponding author,E-mail:ldfwf@sina.com

遏制肿瘤的生长。肿瘤血瘀证伴有不同兼证时也应灵活运用,如瘀血伴随大便干结者可配伍当归、桃仁^[17]。吴继萍等^[18]对 39 例消化道肿瘤患者采取活血化瘀法配合化疗治疗,其中 30 例患者成功生存 3 年以上,生存率明显提高,复发率显著降低。张鹏飞等^[19]整理国大师周仲瑛治疗肿瘤的经验思想,总结出周老认为肿瘤的发生是癌毒与正气亏虚同时存在,不应以常法开具处方而应灵活应用复法治疗肿瘤的观点。当机体正虚邪恋日久出现血瘀时,可以使用活血化瘀法软坚散结、破瘀消积。张华等^[20]采用数据挖掘法探究郑玉玲教授治疗大肠癌的组方规律,发现活血化瘀法是其常用治法之一。杨洋等^[21]整理其导师罗毅的经验发现,瘀血贯穿恶性肿瘤发病的始终且顽固难消,常用辛散发散的风药配伍活血化瘀药,如葛根配丹参,以行气活血、祛瘀生新,既可活血化瘀又防止正气损伤。林深常等^[22]分析某医院 180 张抗肿瘤中药处方发现,使用频次前 20 位主要以活血散瘀药为主,例如使用频率最高的是蒲公英,而土鳖虫、三棱、莪术的使用频率近 40%。马若谷等^[23]在西医常规治疗的基础上加用血府逐瘀汤加减治疗恶性肿瘤 42 例,发现活血化瘀法可以大大提高患者近期疗效和生活质量。

2 活血化瘀法促进肿瘤迁移

也有学者认为活血化瘀药会导致癌毒局部血瘀证的扩散,从而促进肿瘤转移^[24]。此外,活血化瘀药还可以改善局部微循环,使肿瘤生长具备更充足的血液供应,且部分活血药可能会抑制人体免疫功能,故而促进肿瘤发展^[25]。上世纪 80 年代就有研究者发现丹参、复方丹参、赤芍会促进小鼠肝癌细胞肺转移^[26]。丁罡等^[27]建立 Walker256 癌脾内移植后肝转移模型,发现给予丹参、赤芍可明显增强血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达,促进肿瘤血管形成。孙满强等^[28]将 30 只 C57BL/6 小鼠随机分为模型组、顺铂对照组、高剂量丹参组、高剂量川芎组、顺铂联合丹参组、顺铂联合川芎组,在将 Lewis 肺癌细胞悬液接种于小鼠后给药治疗,结果表明高剂量丹参组和高剂量川芎组对肿瘤生长并无抑制作用。毕良妍等^[29]对恶性肿瘤患者在放疗的基础上配合活血化瘀治疗,结果发现加用活血化瘀方药后肿瘤转移率明显增高。徐德成等^[30]分析气血双亏型胃癌病例资料发现,益气生血方剂中活血化瘀强度与肿瘤转移率呈较强的正相关性。韩俊庆等^[31]用活血化瘀中药合并放疗治疗鼻咽癌,发现活血化瘀中药

组患者 5 年内血行转移率是对照组的 2.67 倍,表明活血化瘀药可能促进癌细胞发生血行转移。

笔者认为,造成以上争议的主要原因可分为以下几点:①药物自身特性。活血化瘀药不同药物其成分不同,参与调控肿瘤转移的过程和结果也不尽相同。有研究表明丹参等富含酚羧酸类成分的中药可作用于环氧合酶 2,通过抑制癌栓及血管新生使得肿瘤转移减少^[32]。中药水蛭含有肝素样成分,可以抑制凝血酶Ⅲ和血管新生,从而促进肿瘤转移^[33]。严令耕^[34]建造 B16F10 细胞自发性肿瘤转移模型并给予丹参、川芎、水蛭水提物,结果发现丹参、水蛭提取物可以减少小鼠肺转移后肺结节的数量,相反川芎水提物具有促转移的作用;而丹参、水蛭提取物缩短小鼠生存率。②用药剂量。实验表明,同一味药物剂量高低的不同对肿瘤转移的影响效果截然相反。黄兆明等^[35]将 Lweis 肺癌模型小鼠随机给予低、中、高剂量的中药(丹参、赤芍、莪术),同时以生理盐水作为对照,结果表明低剂量组微血管密度(micro vessel density, MVD)及 VEGF 均低于对照组,中高剂量丹参、莪术及高剂量赤芍能提高肿瘤组织 MVD 和 VEGF 的表达;提示应用较高剂量丹参、赤芍、莪术会促进小鼠肺癌血管生成。廖月霞^[36]发现半边莲中分离出来的木犀草素以较低剂量就会促进细胞增殖而高剂量则抑制细胞增殖。③用药时机与配伍选择。虽然血瘀证贯穿肿瘤始终,但不同肿瘤、不同的部位和阶段,征象表现各有不同。在肿瘤发生发展前中期,使用活血化瘀药旨在控制肿瘤转移,可与放疗、化疗协同作用。疾病发展至晚期时,人体正气亏虚更甚,贸然大量使用活血药可能促进肿瘤转移。肿瘤的发生发展存在正虚、癌毒、血瘀三方面因素,治疗时应掌握扶正与祛邪的关系,综合散毒驱邪、消痰软坚、扶正固本、益气养血等方法,避免因配伍不当造成促进肿瘤转移的不良后果。

3 课题组有关实验结果

前期课题组选取活血化瘀代表方剂——血府逐瘀汤进行研究,实验分为正常组、模型组和 5 个不同浓度给药组,药物浓度分别为 0.0100 g/mL、0.0125 g/mL、0.0200 g/mL、0.0500 g/mL 和 0.100 g/mL。通过建立 *ptc>scrib-IR* 果蝇翅成虫盘细胞迁移模型,检测细胞迁移数量和迁移距离,结果发现:与正常组相比,模型组果蝇翅成虫盘细胞迁移数量和迁移距离显著增加;与模型组相比,0.0125 g/mL 和 0.02 g/mL 组翅成虫盘细胞迁移数量显著降低,0.01 g/mL 和

0.05 g/mL 组差异无统计学意义,0.1 g/mL 组细胞迁移数量显著增加。通过检测细胞迁移相关蛋白发现,低剂量组可能通过调控基质金属蛋白酶-1(matrix metalloproteinase-1, MMP-1)、E-钙黏蛋白(E-cadherin, E-cad)和 β PS-整合素(β PS-integrin)的表达干预细胞上皮间质转化。以上表明血府逐瘀汤对果蝇翅成虫盘细胞迁移的影响与剂量高低有关。低剂量(0.0125 g/mL)的血府逐瘀汤对肿瘤侵袭与细胞迁移有明显抑制作用($P < 0.0001$),而高剂量(0.1 g/mL)的血府逐瘀汤对肿瘤侵袭和细胞迁移则具有促进作用^[37-38]。

此外,对血府逐瘀汤全方进行拆方处理,将其拆为三因素,分别为 A(桃红四物汤)、B(四逆散去赤芍)和 C(牛膝、桔梗),并通过析因设计(三因素两水平),设立 A+B+C、A+B、A+C、A、B、B+C、C 和模型 8 个组别,选取前期最佳抑制浓度 0.0125 g/mL 为后续拆方研究的基准浓度,继续应用上述模型进行实验。结果显示:与模型组相比,A+B+C(全方)组及 6 个拆方组均对 *ptc > scirb-IR* 诱导细胞迁移抑制作用显著;与 A+B+C(全方)组相比,B+C(枳壳、柴胡、甘草、牛膝、桔梗)组对细胞迁移有明显抑制作用,A(桃红四物汤)较全方与各拆方组表现出的抑制细胞迁移效果较弱。

接下来分别研究 A 与 B+C 对肿瘤迁移的影响:
①针对 B+C 组进一步研究以寻找最佳抑制浓度,设立模型组和 0.00125 g/mL、0.0025 g/mL、0.005 g/mL(前期血府逐瘀汤最佳抑制浓度 0.0125 g/mL 折算而来)、0.010 g/mL、0.020 g/mL 浓度的 B+C 组,结果显示,与模型组相比,各浓度 B+C 组均对 *ptc > scirb-IR* 诱导细胞迁移模型有明显抑制作用($P < 0.0001$)。与其他给药组相比,0.01 g/mL 的血府逐瘀汤拆方 B+C 对细胞迁移的中位距离有明显抑制作用。免疫荧光法检测发现,0.01 g/mL 的拆方 B+C 可以通过影响 JNK 信号通路的表达来抑制细胞迁移;
②对 A 进行实验,发现其与血府逐瘀汤相同,不同剂量的桃红四物汤对肿瘤迁移有不同的作用。低剂量(0.016 g/mL、0.032 g/mL)可抑制细胞迁移,0.032 g/mL 为抑制肿瘤侵袭与细胞迁移的最佳浓度;中剂量(0.064 g/mL,为前期血府逐瘀汤起促进作用的 0.1 g/mL 折算而来)桃红四物汤有促进趋势,但和模型组相比,差异无统计学意义;高剂量(0.128 g/mL、0.256 g/mL)桃红四物汤对细胞迁移具有显著促进作用。为了进一步探究桃红四物汤中哪些成分起抑制作用,我们进一步采用正交设计将桃红四物汤进行拆方。6

种影响因素分别为 A(桃仁)、B(红花)、C(熟地)、D(赤芍)、E(当归)、F(川芎)。结果发现 A(桃仁)、E(当归)可以明显抑制细胞迁移,C(熟地)有抑制趋势但差异无统计学意义,B(红花)、D(赤芍)、F(川芎)会促进细胞迁移。A+E(桃仁+当归)为抑制肿瘤细胞迁移最佳组合。今后课题组将进一步明确 A+E(桃仁+当归)抑制肿瘤细胞迁移的最佳浓度,确定 B、D、F 剂量使用该模型起到促进和抑制效果的不同临界值并明确其作用机制,以期为临床提供更多的理论指导。

4 小结

本文针对活血化瘀法治疗恶性肿瘤的两种不同观点进行探讨,并结合实验验证部分活血化瘀药因使用剂量较大或自身药物特性会加速肿瘤转移。中药以多成分、多靶点作用于人体,很难明确有效成分对机体影响的唯一途径。加之中药的剂量、产地、制备方法等方面的差异也会导致最终的效果不同。此外,个人体质、证型、地域等差异也会影响活血化瘀方药治疗肿瘤的效果。根据本课题组的基础实验结果及临床治疗的经验,特提出以下建议:①中医治疗恶性肿瘤切勿当患者出现血瘀证候就盲目、大量使用活血化瘀中药,应当遵循辨证论治、方剂配伍的原则,强调祛邪不伤正、激发人体正气以促进气血运行,从而合理治疗恶性肿瘤血瘀证。②对于已有实验证明会促进肿瘤转移的活血化瘀类中药(如川芎、赤芍等),在临床使用过程中应谨慎考虑药量与配伍。③根据肿瘤部位、病理类型的不同进行更有针对性、更具体的适用性研究并探索其作用机制,从而为临床辨治提供更有力理论指导。

参 考 文 献

- [1] 郑奇,李淑娟. 急诊肿瘤患者死亡原因分析[J]. 中国全科医学,2020,23(S2):146-148.
- [2] 李晓晓,马云飞,李光达,等. 恶性肿瘤血液高凝状态的发病机制及中西医治疗进展[J]. 世界中西医结合杂志,2019,14(11):1619-1623.
- [3] 张伟,邓常清. 从气血理论探讨病理性血管重构的研究思路[J]. 中华中医药杂志,2019,34(10):4713-4717.
- [4] 蔡利军,吕宾,孟立娜. 胃癌前病变从痰论治研究进展[J]. 中华中医药学刊,2011,29(5):1079-1081.
- [5] 谢晶日,刘磊,梁国英,等. 健脾养阴活血法对胃癌前病变 p16、c-myc 蛋白影响的实验研究[J]. 时珍国医国药,2009,20(5):1176-1177.
- [6] Xu W,Zhong W,Liu J,et al. Study on anti-tumor effect of

- total glycosides from Radix paeoniae rubra in S180 tumor-bearing mice[J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2013,10(3):580-585.
- [7] 孙伟,童仕伦,郑勇斌,等. 红花多糖对人结肠癌 LoVo 细胞增殖、凋亡、侵袭作用机制研究[J]. *安徽医药*, 2016, 20(6):1045-1050.
- [8] 郭秋均,李丛煌,花宝金. 解毒活血药调控肿瘤新生血管形成机制的研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(7): 2699-2702.
- [9] 庞皓玥,胡凯文,周天. 活血药调控肿瘤代谢的研究[J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2021, 8(1):87-92.
- [10] 寇露露,刘海霞,邵好,等. 三棱、莪术抗肿瘤生物活性研究[J]. *吉林中医药*, 2017, 37(7):722-724.
- [11] Duan X, Pan L, Bao Q, et al. UPLC-Q-TOF-MS study of the mechanism of THSWD for breast cancer treatment [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 10:1625.
- [12] 高越颖,冯磊,邱丽颖. 王不留行提取物对 H₂₂ 荷瘤小鼠的抗肿瘤作用研究[J]. *中药材*, 2015, 38(1):150-152.
- [13] 张英. 丹参酮 I 通过诱导细胞凋亡和自噬抑制肿瘤细胞增殖的体外研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2017.
- [14] Zhou J, Yu C, Peng C. Anticancer effect of tanshinones on female breast cancer and gynecological cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12:824531.
- [15] Zhang T, Liu W, Fu C, et al. Structures and anti-melanoma activities of two polysaccharides from *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 183: 972-981.
- [16] 姜家旺,李志明,黄琳. 活血化瘀法辅助治疗对肿瘤血管生成及肿瘤缺氧微环境影响的 Meta 分析[J]. *中医肿瘤学杂志*, 2022, 4(1):69-75.
- [17] 余晓琳,周强,唐有瑜,等. 陈军平主任运用活血化瘀法治疗恶性肿瘤血瘀证经验[J]. *福建中医药*, 2021, 52(9): 41-43.
- [18] 吴继萍,李世辉. 活血化瘀法配合化疗治疗消化道肿瘤 39 例[J]. *陕西中医*, 1999, 20(2):52.
- [19] 张鹏飞,张文风. 周仲瑛复法治疗肿瘤[J]. *吉林中医药*, 2021, 41(3):348-352.
- [20] 张华,郑玉玲,张亚玲. 郑玉玲辨治大肠癌用药规律探析[J]. *中医学报*, 2021, 36(12):2609-2614.
- [21] 杨洋,卫国华,许春明,等. 罗毅治疗恶性肿瘤经验[J]. *河南中医*, 2021, 41(10):1538-1541.
- [22] 林深常,赵伟国,唐蕾,等. 抗肿瘤中药饮片处方 180 张用药数据分析[J]. *中国医药科学*, 2021, 11(16):150-152.
- [23] 马若谷,李晓红. 活血化瘀法治疗恶性肿瘤 42 例[J]. *转化医学电子杂志*, 2015, 2(2):39, 41.
- [24] 王辉,孙桂芝. 肿瘤血瘀证与活血化瘀研究现状[J]. *中国中医药信息杂志*, 2012, 19(6):106-108.
- [25] 莫琼,郝二伟,覃文慧,等. 平性活血化瘀中药物质基础与药理作用的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(1):205-216.
- [26] 李学汤,王永泉,傅乃武. 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[J]. *中医杂志*, 1980, 30(8):75-77.
- [27] 丁罡,宋明志,于尔辛. 丹参、赤芍对大鼠 Walker 256 癌肝转移影响机制的研究[J]. *中国癌症杂志*, 2001, 11(4): 364-366.
- [28] 孙满强,胡凯文,杨新阶,等. 高剂量丹参、川芎对 Lewis 肺癌小鼠肿瘤的影响及机制研究[J]. *世界中西医结合杂志*, 2018, 13(10):1333-1335, 1360.
- [29] 毕良妍,杨秀婷,姜家康,等. 活血化瘀法不宜应用于恶性肿瘤的临床治疗[J]. *中医药学报*, 1997(2):5.
- [30] 徐德成,张培宇. 活血化瘀强度与气血双亏型胃癌转移率相关性机理探讨[J]. *中医杂志*, 1998, 39(3): 156-157, 132.
- [31] 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[J]. *中国中西医结合杂志*, 1995, 15(12): 710-712.
- [32] Tao L, Wang S, Zhao Y, et al. Phenolcarboxylic acids from medicinal herbs exert anticancer effects through disruption of COX-2 activity[J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(11):1473-1482.
- [33] 王爱云,韦忠红,余苏云,等. 基于血管新生探讨活血化瘀中药对肿瘤转移的影响[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2019, 21(9):1884-1888.
- [34] 严令耕. 活血化瘀药及隐丹参酮对肿瘤转移的影响及机理研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2012.
- [35] 黄兆明,何小琴. 丹参、赤芍、莪术对小鼠 Lewis 肺癌血管生成的影响[J]. *实用中西医结合临床*, 2006, 6(1):74-75.
- [36] 廖月霞. 半枝莲黄酮活性成分双向调节肿瘤免疫作用及机制[D]. 扬州:扬州大学, 2014.
- [37] Wang S, Wu F, Ye B, et al. Effects of Xuefu Zhuyu decoction on cell migration and ocular tumor invasion in *Drosophila*: XFZYD affects cell migration and tumor invasion [J]. *BioMed Research International*, 2020, 2020:1-13.
- [38] Wang S, Wu C, Li Y, et al. Analysis of the anti-tumour effect of Xuefu Zhuyu decoction based on network pharmacology and experimental verification in *Drosophila* [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:922457.

(收稿日期:2022-08-16)