

中药应用于肿瘤转移的 20 年用药规律探索

王淙悦 喻明 王华伟 李晓斌 曹阳 施富元 战祥毅 张文学 吕玉萍 王文萍

【摘要】 目的 对近 20 年全文期刊数据库和 ACCESS 肿瘤转移数据库中药治疗肿瘤转移方药进行归纳,探讨肿瘤转移的用药规律。**方法** 对所选文献的方剂中药物的使用频次、功效归类等规律进行研究,归纳总结肿瘤转移常见证型治法。**结果** 治疗肿瘤转移常用内服中药前五位是黄芪、甘草、莪术、当归、丹参;具有利水消肿、祛湿化痰功效的药物占 40%。**结论** 肿瘤转移发病机理为痰毒流注,络损血瘀,患者大多有痰湿、气虚、血瘀之征。

【关键词】 肿瘤转移; 中药; 用药规律; 文献研究

【中图分类号】 R273 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2014.02.010

目前,恶性肿瘤已成为危害人类健康的重要杀手,临床肿瘤患者约有 80% 以上死于侵袭和转移^[1]。当前报道肿瘤转移的各类成方、验方、自拟方等种类繁多,迫切需要建立以计算机为核心的中药用药管理系统,填补国内肿瘤转移中医治疗数据库领域的空白。同时用成熟的统计方法及计算机技术进行相关分析,明确中药在肿瘤转移治疗中的使用情况,为给临床遣方用药提供思路和依据,从而为肿瘤转移治疗药物的研制提供方向。本文通过对近 20 年全文期刊数据库和 Access 肿瘤转移数据库中药治疗肿瘤转移方药的归纳,从而探讨肿瘤转移机制及其用药规律。

1 材料与方法

1.1 数据来源

计算机检索重庆维普中文数据库、中国知网数据库、万方数据库 1993 年 1 月至 2012 年 12 月中医药治疗肿瘤转移的文献,以“肿瘤转移、转移癌”为关键词,并在检索结果里以“中医、中西医结合、药物治疗”为主题词进行检索。去除综述、护理、西医、个案报道和可能重复的临床研究报告,建立癌性疼痛中医药数据库。

1.2 纳入和排除标准

选择临床诊断明确有肿瘤转移,并以中药为主或中西医结合内治法治疗肿瘤转移;有基本方和药物记载;经数据分

析方法证明临床治疗有效的文献。中成药的药物组成不明者不予纳入。

1.3 药物统计方法

方剂组成中的药物及其加减药物均予统计;药物名称、功效分类参照新世纪全国高等中医药院校规划教材《中药学》^[2]。运用 Excel 2007 对方剂、药物进行录入,进而筛选统计药物出现频次。

1.4 1993 年至 2012 年中医药治疗肿瘤转移的 154 篇文献来源

筛选 1993 年至 2012 年治疗肿瘤转移 500 篇,根据纳排标准,筛选中医药治疗肿瘤转移研究文献 154 篇,其中中医类 111 篇,中西医结合类 43 篇,均为临床治疗文献,结果见表 1。

表 1 中医药治疗肿瘤转移 154 篇临床研究文献来源

年份	文献 篇数	杂志 数量	杂志 举例
1993 ~ 1997	9	6	黑龙江中医药大学学报、南京中医药大学学报、湖南中医学院学报、中西医结合肝病杂志、中国医药导报等
1998 ~ 2002	18	11	山东中医药大学学报、中国中西医结合杂志、辽宁中医杂志、上海中医药杂志、中国中西医结合杂志等
2003 ~ 2007	56	26	辽宁中医药大学学报、北京中医药大学学报、中医药临床杂志、浙江中医药大学学报、中国中医药杂志等
2008 ~ 2012	71	52	浙江中医药大学学报、现代中西医结合杂志、中华中医药学刊、世界中西医结合杂志、中国中西医结合肿瘤杂志等

基金项目:国家中医药管理局中西医结合临床重点学科建设项目;国家中医药管理局中药临床药理学重点学科建设项目

作者单位:110847 沈阳,辽宁中医药大学第一临床学院中西医结合系[王淙悦(硕士研究生)、曹阳、战祥毅、张文学、吕玉萍];辽宁中医药大学附属医院国家药物临床试验机构(喻明、王华伟、李晓斌、施富元、王文萍)

作者简介:王淙悦(1989 -),女,2007 级本硕中西医结合硕士研究生。研究方向:中药临床药理。E-mail:503198028@qq.com

通讯作者:王文萍(1964 -),女,博士,教授,主任医师,博士生导师。研究方向:中药临床药理。E-mail:wenpingwang@hotmail.com

2 结果

154 篇文献中涉及方剂 103 首,单味药物 51 种,共涉及中药 239 种,分别统计 239 种中药出现的次数(即频次)并进行降序排列,由于涉及中药数量较多,选取出出现频次较高的前 60 味中药进行统计分析,结果见表 2。

从表 2 可知,治疗肿瘤转移常用内服中药前五位是黄芪、甘草、莪术、当归、丹参,频率依次为 22.73%、22.08%、

18.18%、16.88%、14.94%。虽然黄芪归为补气药,但有利水消肿之功效,甘草亦有祛痰止咳之功。除利水渗湿类和化痰止咳平喘类药物茯苓、半夏、薏苡仁、猪苓、胆南星、浙贝母、白豆蔻、白芥子之外,其他类别药物中具有利水渗湿,化痰止咳的药物还有黄芪、甘草、白花蛇舌草、桃仁、白术、山慈菇、蜈蚣、半枝莲、全蝎、陈皮、地龙、苦参、牡蛎、黄连、麻黄、牛膝。综上,出现频次较高的前 60 味中药中具有利水消肿、祛湿化痰功效的药物共有 24 个,占 40%。

表 2 常用内服中药前 60 味累积出现频次、频率

药物类别	中药	频次	频率	药物类别	中药	频次	频率
补气药	黄芪	35	22.73	利水消肿药	猪苓	9	5.84
补气药	甘草	34	22.08	活血疗伤药	骨碎补	8	5.19
破血消癥药	莪术	28	18.18	活血疗伤药	土鳖虫	8	5.19
补血药	当归	26	16.88	发散风热药	柴胡	7	4.55
活血调经药	丹参	23	14.94	补气药	大枣	7	4.55
利水消肿药	茯苓	23	14.94	补阳药	杜仲	7	4.55
补气药	人参	23	14.94	温里药	附子	7	4.55
清热解毒药	白花蛇舌草	22	14.29	发散风寒药	桂枝	7	4.55
活血止痛药	川芎	22	14.29	活血调经药	鸡血藤	7	4.55
补血药	熟地黄	17	11.04	清热燥湿药	苦参	7	4.55
活血调经药	桃仁	17	11.04	活血止痛药	没药	7	4.55
补气药	白术	16	10.39	平抑肝阳药	牡蛎	7	4.55
温化寒痰药	半夏	16	10.39	破血消癥药	三棱	7	4.55
活血调经药	红花	16	10.39	补气药	山药	7	4.55
清热解毒药	山慈菇	16	10.39	活血止痛药	八月札	6	3.89
利水渗湿药	薏苡仁	16	10.39	温化寒痰药	胆南星	6	3.89
补阳药	补骨脂	15	9.74	清热燥湿药	黄连	6	3.89
补阴药	枸杞子	15	9.74	发散风寒药	麻黄	6	3.89
清热凉血药	赤芍	14	9.09	补阴药	麦冬	6	3.89
攻下药	大黄	14	9.09	消食药	麦芽	6	3.89
息风止痉药	蜈蚣	14	9.09	活血调经药	牛膝	6	3.89
清热解毒药	半枝莲	13	8.44	温里药	肉桂	6	3.89
息风止痉药	全蝎	13	8.44	活血止痛药	乳香	6	3.89
理气药	陈皮	12	7.79	固精缩尿止带药	山茱萸	6	3.89
补阴药	女贞子	11	7.14	清化热痰药	浙贝母	6	3.89
破血消癥药	水蛭	11	7.14	化湿药	白豆蔻	5	3.25
补气药	党参	10	6.49	温化寒痰药	白芥子	5	3.25
息风止痉药	地龙	10	6.49	补阴药	鳖甲	5	3.25
化瘀止血药	三七	10	6.49	破血消癥药	穿山甲	5	3.25
补血药	白芍	9	5.84	清热凉血药	丹皮	5	3.25

3 讨论

侵袭、转移行为是恶性肿瘤最本质的特性,转移实乃恶性肿瘤致命性的症结所在,防治肿瘤的侵袭、转移是降低肿瘤死亡率的重要途径之一^[3]。本文筛选近 20 年治疗肿瘤转移的文献,从 500 篇相关文献中筛选临床研究文献 154 篇,涉及中药 239 种,进一步分析中药治疗肿瘤转移的用药规律。

3.1 黄芪、甘草、莪术、当归、丹参治疗肿瘤转移的用药分析

治疗肿瘤转移前 60 味中药中黄芪,甘微温,归脾、肺经,具有补气健脾,升阳举陷,益卫固表,利尿消肿,托毒生肌之功。同时现代研究发现^[4-5]黄芪能抗炎、抗氧化和增强免疫功能,具有抗肿瘤作用。甘草,甘平,归心、肺、脾、胃经,功效为补脾益气,祛痰止咳,缓急止痛,清热解毒,调和诸药。莪术,辛苦温,归肝、脾经,具破血行气,消积止痛之效。动物实验研究中,有学者利用大鼠移植性肝癌模型,对莪术油明胶微球的抗癌活性进行研究,结果表明莪术油明胶微球经肝动脉灌注对大鼠移植性肝癌有较好的疗效,能显著抑制肿瘤生长和延长大鼠生存时间^[6]。临床报道,陈春永等^[7]对 28 例大肠癌术后肝转移患者采用 seldinger 技术经股动脉插管,选择进入肝动脉,行血管造影以明确肿瘤供血动脉,进入肿瘤供血动脉后,予 100% 莪术油 1 ml、超液化碘油 10 ml 行灌注栓塞治疗,每 4 周重复 1 次,每 2 次为 1 疗程;配合口服中药甘露消毒丹加减,结果 6 例达到部分缓解,13 例稳定,9 例有进展,缓解率为 21.5%,且无 1 例患者发生肝肾功能损害、骨髓抑制等并发症。当归,甘辛温,归肝、心、脾经,有补血调经,活血止痛,润肠通便的功效。有现代研究报道,当归水提液可能是通过抑制肿瘤细胞 B16-BL6 与基底膜的黏附及向趋化剂的运动进而抑制黑色素瘤自原发灶向肺组织的转移^[8]。丹参,苦微寒,归心、心包、肝经,功效为活血调经,祛瘀止痛,凉血消痈,除烦安神。实验与临床研究表明,丹参对肿瘤细胞 DNA 合成有显著抑制作用,具有直接杀伤肿瘤细胞作用^[9],对肿瘤转移和复发有防治作用。另有孙婧璟等^[10]报道,在动物实验研究中,丹参可减少肿瘤细胞进入循环和肿瘤细胞与血管内皮细胞黏附在循环中形成瘤栓的能力,降低肿瘤细胞从循环中游出的机会,指出丹参通过抑制肿瘤细胞的侵袭黏附能力,降低裸鼠人肝癌模型切除术后转移复发。

诸药多归脾、心、肝,与气血运行密切相关。心主行血,为一身血液循行之枢纽,脾能生血,并统摄血液,肝贮藏血液,三者相互配合,共同维持血液的正常运行。黄芪、甘草除补脾益气,同时具有利尿消肿,祛痰的功效;莪术、当归、丹参均有活血化瘀,消积止痛之功。由此推理出现肿瘤转移的患者大多有痰湿、气虚、血瘀之征,存在气血运行的问题,预防肿瘤转移应注重气血运行的用药特点,诸药的应用说明了治疗肿瘤转移常以攻补兼施为主要治法。

3.2 大量利水消肿、祛湿化痰中药的应用证明肿瘤转移“痰毒流注,络损血瘀”的机制

前 60 味中药中具有利水消肿、祛湿化痰功效的占 40%,

远远大于活血化瘀及补虚药物,说明肿瘤转移大多由于痰湿所致,正符合肿瘤转移“痰毒流注,络损血瘀”的机制。肿瘤转移“痰毒流注”理论认为^[11],肿瘤转移是由于痰毒流注,络损血瘀所致,流注于肝而成肝积,流注于肺而成肺积,流注于骨而成骨岩,流注于经络而成瘰癧,肿瘤患者正气亏虚,痰湿内生,善于流窜的痰湿与肿瘤邪毒互结,痰毒流注于脏腑之络脉(肺络、肝络、脾络、肾络、心包络、少阳络等)。络脉损伤,气血离络,留而为瘀而致转移。肿瘤转移是以脏腑虚损为本,痰毒损络成瘀为标^[12]。“痰”是指某些疾病的病理产物或致病因素,脾虚则生痰,本研究显示治疗肿瘤转移的常用内服中药多归脾经,具有健脾益气之功,从而祛除痰邪。“毒”指肿瘤转移过程中,产生大量的代谢产物,超过了机体自身对这些物质的清除能力,即成为毒害性物质^[11],清除“毒”害应活血化瘀,清热解毒。“痰毒流注”之毒主要指内生之毒,是由于机体阴阳失和、气血运行不畅及脏腑功能失调而导致,多由诸邪蓄积,胶结壅滞而致。是由正气亏虚,痰湿内生,壅滞成毒。痰毒随气升降,流注五脏六腑之络脉,络损血瘀而致转移。所以在治疗肿瘤转移的过程中应用大量利水祛湿化痰药物,佐以补气健脾,活血化瘀,清热解毒,进一步证明肿瘤转移“痰毒流注”的发病机制。“痰毒流注”从更微观层次径直阐发了肿瘤转移的病机,肿瘤转移从疾病态到转移态的变化是痰毒流注络脉所致,流注络脉后形成痰毒伤络,络损血瘀。然而从现代医学角度来看,郁仁存^[13]认为“瘀血内阻”是癌转移、复发的重要因素,活血化瘀药物可以改善肿瘤患者血瘀高黏状态,防止肿瘤栓子形成,对脱离原发瘤并移行进入血液循环的肿瘤细胞也有直接或间接地抑杀作用,对防止肿瘤复发转移有重要意义。治疗肿瘤不单用活血化瘀药,应与益气、补血、助阳、养阴等补虚药配伍,实现让瘤细胞既不易脱落又不易在远处黏附的效应。

肿瘤转移机理颇为复杂,大量文献表明中药在治疗肿瘤转移取得一定疗效。本文通过对中药治疗肿瘤转移的文献研究,证明了“痰毒流注,络损血瘀”的肿瘤转移发病机理。希望这些研究和探讨能为肿瘤转移患者的临床治疗和选方用药方面提供一些新的有益借鉴及参考。

参 考 文 献

- [1] 汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 上海:上海医科大学出版社,1993: 98-140.
- [2] 高学敏. 中药学[M]. 北京:中国中医药出版社,2007:96-495.
- [3] 高进,薛克勋,赵雪梅,等. 癌细胞侵袭和淋巴道转移过程中血液流变学的观察[J]. 中国医学科学报,1990,12(4):300-305.
- [4] 杨雁,陈敏珠. 黄芪总苷对肝癌细胞凋亡及 wtp53 基因表达的影响[J]. 中国药理学通报,2001,17(4):447-451.
- [5] Cho WC, Leung KN. In vitro and in vivo antitumor effects of Astragalus membranaceus[J]. Cancer Lett, 2007, 252(1):43-54.
- [6] 邓嵘,陈济民,吴万垠. 肝动脉灌注莪术油明胶微球对荷瘤大鼠的抗癌活性[J]. 沈阳药科大学学报,2000,17(3):197-199.
- [7] 陈春永,徐凯,朱迪盈,等. 莪术油肝动脉灌注栓塞治疗继发性肝癌 28 例疗效观察[J]. 新中医,2003,35(3):23-24.